

Het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

embase Het NTvDV is vanaf 1 januari 2008 geïndiceerd in EMBase, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

HOOFDREDACTIE



Dr. W.P. Arnold, hoofdredacteur
Ziekenhuis Gelderse Vallei, afdeling Dermatologie
W. Brandtlaan 10, 6716 RP Ede
Telefoon 0318-435007, fax 0318-434547
E-mail: peter.arnold@dchg.nl

ARTIKELN

Dr. R.C. Beljaards, dr. J.J.E. van Everdingen, dr. C.J.W. van Ginkel, prof. dr. A.P. Oranje, dr. R.I.F. van der Waal

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Dr. R. van Doorn, dr. S. van Ruth, dr. M. Seyger, dr. J. Toonstra

RUBRIEK PRAKTIJKVOERING

M.T. Bousema

RUBRIEK DERMATOCHIRURGIE

A.M. van Rengen, dr. J.V. Smit, dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK REFERAAT

Dr. T.J. Stooft

RUBRIEK VERENIGING

Dr. M.B. Crijns, dr. J.J.E. van Everdingen

RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

Dr. P.G.M. van der Valk

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

Dr. H.J. Bovenschen, dr. J.V. Smit

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK TEST UW KENNIS

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK HUID OP DOEK EN BOEK

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur, of zie www.huidarts.info > leden (inloggen) > Tijdschrift dermatologie > richtlijnen voor auteurs.

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

dchg medische communicatie
Laura Fritschy
Hendrik Figeeweg 3G-20, 2031 BJ Haarlem
Telefoon: 023 5514888
www.dchg.nl
E-mail: laura.fritschy@dchg.nl

OPLAGE

1200 exemplaren, 10 x per jaar.

COPYRIGHT

©2013 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 205,- per jaar. Studenten (NL) € 100,- per jaar.
Buitenland € 325,- per jaar. Losse nummers € 30,-.
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen: zie uitgever.

Abonnementen lopen per kalenderjaar (van 1 januari t/m 31 december). Schriftelijk opzeggen uiterlijk 30 dagen voor de vervaldatum. Adreswijziging: drie weken van tevoren schriftelijk doorgeven.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard dan ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

ISSN 0925-8604

INHOUDSOPGAVE

NVDV NASCHOLING – DERMATOLOGENDAGEN 2013

Programma 11 en 12 april 2013	123
Nieuwe ontwikkelingen in RCM voor diagnostiek van huidkanker	129
De ziekte van Lyme: een diagnostische uitdaging	131
Het doen van diagnostisch accuratesseonderzoek	133
Nieuwe ontwikkelingen in de diagnostiek van soa	136
DNA-diagnostiek	138
Nieuwe ontwikkelingen in de veneuze diagnostiek	142
Identificatie van pasgeborenen met een hoog risico voor de ontwikkeling van atopische dermatitis met behulp van Ramanspectroscopie	144
Diagnostische avonturen in de kinderdermatologie	149
Ontwikkelen van biomarkers	
bij cutane lymfomen	151
A diagnostic algorithm for urticaria and angioedema	153
De biologische basis van teer bij atopische eczeem	155
Diagnostiek van pinda-allergie bij kinderen	157
Enquête: cellulitis en erysipelas van de onderste extremiteiten	158
Introductie richtlijn Cellulitis en erysipelas van de onderste extremiteiten	159
Antimicrobiële behandeling cellulitis en erysipelas van de onderste extremiteiten	164
Quiz: differentiële diagnostiek van cellulitis en erysipelas van de onderste extremiteiten	169
Richtlijn Contacteczeem	170
Allergie voor cosmetica – de succesvolle aanpak in Nederland	173
Introduction: The making of the guidelines	175
De rol van immunofluorescentie bij de diagnostiek van auto-immuunblaarziekten	176
Immuno-serological tests	179
Epidermolysis bullosa acquisita	182
First line therapy	184
Tweede stap in de behandeling van pemfigus en pemfigoïd	187
BESTUUR	
101 recepten voor de dermatologische keuken	191
Oproep aan Nederlandse dermatologen die in het buitenland werkzaam zijn (geweest)	192

AFBEELDING OMSLAG

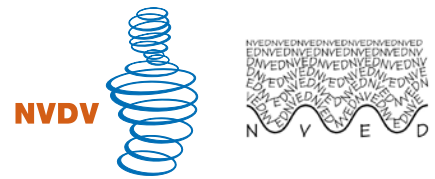
Kristine Rommens. Keramiek.
De inspiratie hiervoor vond ik in elektronenmicroscopische beelden.

Thema voor 2013: kunstwerken door dermatologen.
Collega: heeft u zelf een kunstwerk gemaakt, bijvoorbeeld een schilderij of beeld, dat wij op de cover af kunnen beelden? Stuur dan een staande foto van het werk en een beknopte beschrijving naar hans.groen@dchg.nl

NVDV NASCHOLING – DERMATOLOGENDAGEN 2013

Hotel en Congressentrum Papendal – Arnhem

11 en 12 april 2013



PROGRAMMA DONDERDAG 11 APRIL 2013

DIAGNOSTIEK IN DE DERMATOLOGIE

Voorzitters:	<i>Dr. Ph. I. Spuls en prof. dr J. Schalkwijk</i>
10.00 - 10.05	Introductie door de voorzitters
10.05 - 10.35	Nieuwe ontwikkelingen in RCM (reflectance confocal microscopy) voor diagnostiek van huidkanker <i>Dr. M. Ardigo, San Gallicano Dermatological Institute, Rome, Italy</i>
10.35 - 11.00	De ziekte van Lyme: een diagnostische uitdaging <i>Prof. dr. B.J. Kullberg (internist-infectioloog) UMCN, Nijmegen</i>
11.00 - 11.30	Koffiepauze
11.30 - 12.00	Het doen van diagnostisch accuratesseonderzoek <i>Dr. L. Hoofst, Dutch Cochrane Centre, Amsterdam</i>
12.00 - 12.20	Nieuwe ontwikkelingen in de diagnostiek van soa <i>Prof. dr. H. de Vries, AMC/VUmc, Amsterdam</i>
12.20 - 12.40	DNA-diagnostiek <i>Dr. M. van Geel, MUMC+, Maastricht</i>
12.40 - 13.00	Nieuwe ontwikkelingen in de veneuze diagnostiek <i>Dr. R. van den Bos, Erasmus MC, Rotterdam</i>
13.00 - 14.30	Lunchpauze
13.30 - 14.30	Speeddaten aios-maatschappen
14.30 - 14.55	Identificatie van pasgeborenen met een hoog risico voor de ontwikkeling van atopische dermatitis met behulp van Ramanspectroscopie <i>Dr. ir. G.J. Puppels, Erasmus MC, Rotterdam</i>
14.55 - 15.20	Moleculaire pathologie in de diagnostiek van huidziekten <i>Prof. dr. C.J.M. van Noesel (patholoog) AMC, Amsterdam</i>
15.20 - 15.40	Diagnostische avonturen in de kinderdermatologie <i>Dr. S. Pasmans, UMCU, Utrecht</i>
15.40 - 16.10	Theepauze
16.10 - 16.30	Ontwikkelen van biomarkers bij cutane lymfomen <i>Prof. dr. M. Vermeer, LUMC, Leiden</i>
16.30 - 17.00	A diagnostic algorithm for urticaria and angioedema <i>Dr. Clive Grattan, Norfolk & Norwich University Hospital, UK</i>

'BREAKING NEWS' VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR EXPERIMENTELE DERMATOLOGIE

17.00 - 17.20	De biologische basis van teer bij atopisch eczeem <i>E.H. van den Bogaard, UMCN, Nijmegen</i>
17.20 - 17.40	Diagnostiek van pinda-allergie bij kinderen <i>R.J.B. Klemans, UMCU, Utrecht</i>
17.40	Afsluiting door de voorzitters

VRIJDAG 12 APRIL 2013

RICHTLIJN CELLULITIS EN ERYSIPELAS VAN DE ONDERSTE EXTREMITEITEN

Voorzitter:	<i>Dr. A.P.M. Lavrijsen</i>
9.00 - 9.10	Quiz: cellulitis en erysipelas van de onderste extremiteiten <i>Dr. K.D. Quint, LUMC, Leiden</i>
9.10 - 9.30	Introductie richtlijn Cellulitis en erysipelas van de onderste extremiteiten <i>Dr. A.P.M. Lavrijsen, LUMC, Leiden</i>
9.30 - 9.40	Antimicrobiële behandeling cellulitis en erysipelas van de onderste extremiteiten <i>Prof. J.T. van Dissel, LUMC, Leiden</i>
9.40 - 10.00	Quiz: differentiële diagnostiek cellulitis en erysipelas van de onderste extremiteiten <i>Drs. D.J.C. Komen, Westfriesgasthuis, Hoorn</i>

RICHTLIJN CONTACTECZEEM

Voorzitter:	<i>Dr. T. Rustemeyer</i>
10.00 - 10.30	Richtlijn Contacteczeem - een samenvatting voor de praktijk <i>Dr. T. Rustemeyer, VUmc, Amsterdam</i>
10.30 - 10.45	Allergie voor cosmetica - de succesvolle aanpak in Nederland <i>Dr. M.I. Bakker, RIVM, Bilthoven</i>
10.45 - 11.00	Arbeidsdermatologie – een bevredigende uitdaging <i>Dr. T. Rustemeyer, VUmc, Amsterdam</i>
11.00 - 11.30	Koffiepauze
11.30 - 12.30	NVDV algemene ledenvergadering
12.30 - 13.30	Lunchpauze

EUROPEAN GUIDELINES PEMPHIGUS AND BULLOUS PEMPHIGOID

Voorzitter:	<i>Prof. dr. M.F. Jonkman</i>
13.30 - 13.35	Introduction: The making of the guidelines <i>Prof. dr. M.F. Jonkman, UMCG, Groningen</i>
13.35 - 13.55	Clinical diagnosis and evaluation of pemphigus <i>Prof. dr. M. Hertl, Universitätsklinikum Marburg, Germany</i>
13.55 - 14.15	Clinical diagnosis and evaluation of bullous pemphigoid <i>Prof. dr. L. Borradori, Inselspital - Universitätsklinik für Dermatologie, Bern, Switzerland</i>
14.15 - 14.30	Immunofluorescence microscopy <i>Dr. G.F.H. Diercks, UMCG, Groningen</i>
14.30 - 14.40	Immuno-serological tests <i>Dr. H.H. Pas, UMCG, Groningen</i>
14.40 - 15.00	Quiz <i>Drs. J. Terra, UMCG, Groningen</i>
15.00 - 15.30	Theepauze
15.30 - 15.55	Epidermolysis bullosa acquisita <i>Drs. J. Terra, UMCG, Groningen</i>
15.55 - 16.10	First line therapy <i>Prof. dr. B. Marinovic, University Hospital center Zagreb, Croatia</i>
16.10 - 16.30	Second line therapy <i>Prof. dr. M.F. Jonkman, UMCG, Groningen</i>
16.30	Afsluiting <i>Prof. dr. M. de Rie, chair Committee for postgraduate education</i>

ROUTEBSCHRIJVING

Reizen per auto:

Vanuit het westen of oosten (Amsterdam, Leiden, Den Haag, Utrecht, Zevenaar):

- Neem de A12 richting Arnhem
- Volg de aanduidingen 'Papendal' op de A12 en neem afslag 25: de N224
- Op de N224: rechts af richting Arnhem
- Na 1,5 kilometer: afslag Papendal*

Vanuit het noorden/oosten (Groningen, Assen, Zwolle, Apeldoorn):

- Neem de A50 richting Arnhem
- Volg de A12 richting Utrecht
- Volg de aanduidingen 'Papendal' op de A12 en neem afslag 25: de N224
- Op de N224: links af richting Arnhem
- Na 1,5 kilometer: afslag Papendal*

Vanuit het zuiden (Rotterdam, Venlo, Eindhoven, 's-Hertogenbosch):

- Neem de A50 richting Arnhem
- Volg de A12 richting Utrecht
- Volg de aanduidingen 'Papendal' op de A12 en neem afslag 25: de N224
- Op de N224: links af richting Arnhem
- Na 1,5 kilometer: afslag Papendal*

* U rijdt het terrein van Papendal op. Na de slagboom gaat u rechtdoor en volgt de aanwijzingen 'Hotel en Congresscentrum Papendal'.

Openbaar vervoer:

Trein/bus:

Vanaf Station Arnhem Centraal neemt u de bus 105, richting Barneveld. U stapt uit bij halte Maarsbergseweg/West End (na circa 10 minuten). U steekt het kruispunt over en loopt binnen 10 minuten naar de ingang van Hotel Papendal. Of u neemt bus 10 naar Papendal. U stapt uit op het terrein van Papendal. U passeert de verharde weg die afgesloten is door een slagboom. Binnen 2 minuten bereikt u Hotel Papendal. Maak gebruik van www.ov9292.nl voor meer informatie over trein- en bustijden.

Taxi:

Als u gebruik wilt maken van de Papendaltaxi (voor € 11,00 per persoon per rit) dan kunt u deze reserveren en betalen bij de receptie van hotel en congressentrum Papendal. De Papendaltaxi rijdt (tussen 07.00-24.00 uur) van en naar de achterzijde (Sonsbeekzijde) van Station Arnhem Centraal. De mogelijkheid bestaat ook om zelf een Papendaltaxi te bestellen bij Taxibedrijf Linsen (telefoonnummer 026-364 00 00). Reserveer om geen vertraging op te lopen een uur van tevoren. Vermeld dan duidelijk dat het om een 'Papendaltaxi' gaat.

Gratis shuttlebussen:

Op donderdag 11 april van 9.00-10.30 uur en op vrijdag 12 april om 16.45 uur rijden er gratis shuttlebussen tussen Station Arnhem Centraal (Sonsbeekzijde, achterkant) en Papendal.

Nieuwe ontwikkelingen in RCM (reflectance confocal microscopy) voor diagnostiek van huidkanker

M. Ardigo

Department of Clinical Dermatology, San Gallicano Dermatological Institute, Rome, Italy

*Correspondence:
Marco Ardigo, MD
E-mail: ardigo@ifo.it*

In vivo reflectance confocal microscopy represents a new, spreading technology for the real time, non invasive evaluation of skin diseases. Melanocytic tumors are the most interesting and effective indication for confocal microscopy thanks to the high reflectance index of melanin and the easy identification of specific features and patterns that allow the discrimination of benign versus malignant lesions. Several diagnostic algorithms have been proposed and published in literature with the aim of a direct, practical and routine application of this technology in the clinical evaluation of pigmented melanocytic and non melanocytic skin tumors.

In vivo-reflectance confocal microscopy is a relatively novel technology for non invasive, real time, microscopical visualization of the skin. The tissue is visualized on horizontal plans starting from the stratum corneum down to the upper dermis (250microns) with a lateral resolution of 0.5 microns, close to optical histology. Moreover, adnexal structures can be examined with this technology.

Using confocal microscopy all the skin structures can be visualized in black and white images according to the specific reflectance index of the single skin structure (figure 1) due to the content of molecules and intra-cytoplasmatic organelles. This technology has been already applied during the last 10 years in the evaluation of several skin conditions spreading in both skin tumors as well as in inflammatory skin conditions. Both epithelial as well as melanocytic tumoral

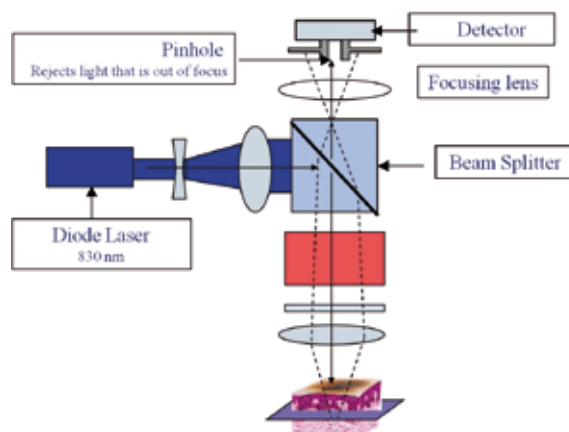


Figure 1.

lesions can be microscopically visualized and evaluated using this new technology. However, thanks to its specific target for pigmentation, due to the high reflectance index of melanin in comparison to the surrounding skin structures, in vivo reflectance confocal microscopy has been demonstrated to be particularly effective in the evaluation of pigmented skin tumors and in specific of melanocytic lesions and in all the epithelial structures in which pigment is present.

In the recent studies, specific patterns of the different skin tumors have been considered in order to provide useful criteria for the differential diagnosis and consequently apply in vivo – reflectance confocal microscopy to the clinical routine of dermatology. For that purpose, several diagnostic algorithms have been proposed, and specific patterns of the different skin tumors have been identified. In specific, regarding melanocytic tumors at confocal microscopy:

Nevi are generally characterized by the presence of a normal epidermal structure represented by the so called honeycombed pattern of the epidermis.

Pigmented keratinocytes in nevi at confocal microscopy are distributed generally in a regular cobblestone pattern that can be irregular in some melanocytic tumors, like in Spitz nevus. From a general point of view, nevi are characterized by a regular structure and absence of dendritic or round, up-located, bright cellular structures corresponding to pagetoid melanocytes. Junctional nevi are characterized by a ringed pattern with increased brightness of the dermo-epidermal junction, describing a ringed pattern. Melanocytic lesions characterized by a junctional proliferation associated with junctional nests, at confocal microscopy show a regular meshwork. Dermal melanocytes, can be visualized as single cells or in aggregates as dense and regular nests of melanocytes (figure 2). Dermal proliferation of nests generally describe in nevi a clod pattern. A multicomponent pattern can be seen in the dermis in the case of presence of combinations of single cells and nests. Nests can be junctional or dermal and can show a round to oval shape or can be seen as elongated and connected.

Melanoma commonly shows disarray of the normal epidermis with loss of the honey combed structures of the epidermis. In the dermis, presence of irregular aggregates of cells in nests can be also present. Keratinocytes appears to be irregular in shape. Moreover, cobbleston patterns are generally irregular and dendritic, large or round, bright cells with the evidence of an enlarged nucleous can be visualized in the epidermis corresponding to the presence of up-migrated melanocytes. Those cells correspond to pagetoid melanocytes and shows atypical features with short and thick dendrites or round with a prominent, large nucleus (figure 3). Dermal papillae are generally not regularly pigmented with absence of the normal rimming of the papillae named non-edge papillae. In the dermis, melanocytes appear irregularly distributed. Nests of cells can be distributed irregularly showing a mixed pattern of dense and sparse pattern of distribution of melanocytes with cerebriform shape in the case of nodular melanoma.

In conclusion, using in-vivo reflectance confocal microscopy it is possible to differentiate benign melanocytic lesions from melanoma with an increased sensibility, but a much more increased sensibility. The direct consequence is the practical application of in-vivo reflectance confocal microscopy to the routine clinical evaluation of pigmented skin lesions.

REFERENCES

1. Carrera C, Puig S, Malveyh J. *In vivo* confocal reflectance microscopy in melanoma. *Dermatol Ther* 2012;25(5):410-22.
2. Guitera P, Menzies SW, Longo C, et al. *In vivo* confocal microscopy for diagnosis of melanoma and basal cell carcinoma using a two-step method: analysis of 710 consecutive clinically equivocal cases. *J Invest Dermatol* 2012;132(10):2386-94.

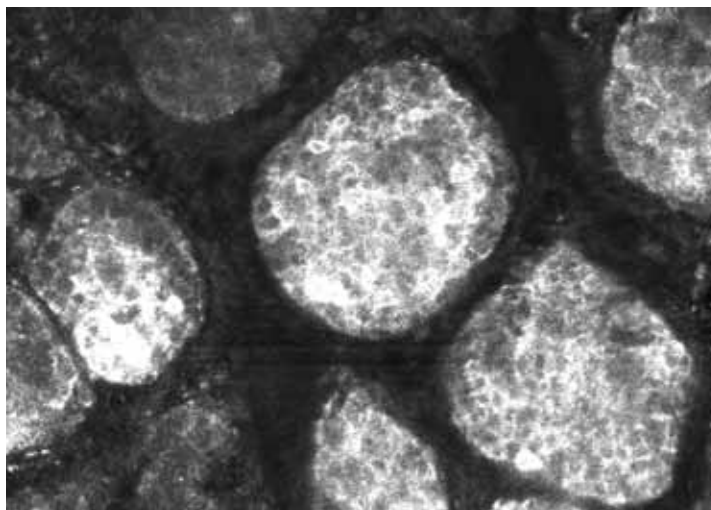


Figure 2.

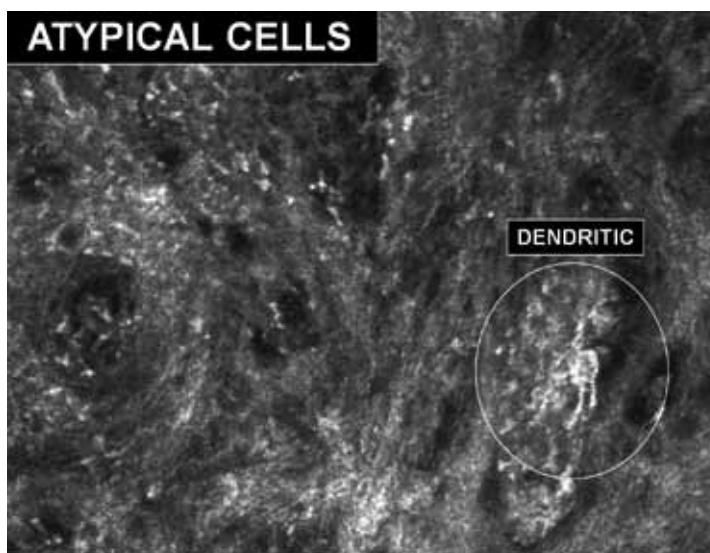


Figure 3.

3. Pellacani G, Farnetani F, Gonzalez S, et al. *In vivo* confocal microscopy for detection and grading of dysplastic nevi: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(3):e109-21.
4. Koller S, Wiltgen M, Ahlgrimm-Siess V, et al. *In vivo* reflectance confocal microscopy: automated diagnostic image analysis of melanocytic skin tumours. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(5):554-8.
5. Yamashita T, Negishi K, Hariya T, et al. *In vivo* microscopic approaches for facial melanocytic lesions after quality-switched ruby laser therapy: time-sequential imaging of melanin and melanocytes of solar lentigo in Asian skin. *Dermatol Surg* 2010;36(7):1138-47.
6. Pellacani G, Vinceti M, Bassoli S, et al. Reflectance confocal microscopy and features of melanocytic lesions: an internet-based study of the reproducibility of terminology. *Arch Dermatol* 2009.
7. Pellacani G, Scope A, Ferrari B, et al. New insights into neovogenesis: *in vivo* characterization and follow-up of melanocytic nevi by reflectance confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol* 2009;61(6):1001-13.
8. Kanitakis J. *In vivo* reflectance confocal microscopy of supernumerary nipple and differential diagnosis from melanocytic lesions. *J Cutan Pathol* 2010;37(7):797-801.
9. Segura S, Puig S, Carrera C, Palou J, Malveyh J.

- Development of a two-step method for the diagnosis of melanoma by reflectance confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol* 2009;61(2):216-29.
10. Pellacani G, Longo C, Malvehy J, et al. In vivo confocal microscopic and histopathologic correlations of dermoscopic features in 202 melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 2008; 144(12):1597-608.
11. Guitera P, Pellacani G, Longo C, et al. In vivo reflectance confocal microscopy enhances secondary evaluation of melanocytic lesions. *J Invest Dermatol* 2009;129(1):131-8.

De ziekte van Lyme: een diagnostische uitdaging

Prof. dr. B.J. Kullberg

Internist-infectioloog, afdeling Interne Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum St Radboud Nijmegen

*Correspondentieadres:
Prof. dr. B.J. Kullberg
E-mail: b.kullberg@aig.umcn.nl*

Lyme borreliosis is a spirochetal infectious disease caused by the tick-borne *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex. Lyme disease now has been recognized as one of the most common vector-borne infections in the northern hemisphere. Erythema migrans, although not present in all patients, is the skin lesion representing the earliest and most easily recognized manifestation of Lyme disease. Dissemination of the spirochete to multiple organs and tissues, including the skin, the joints and the central nervous system, occurs early in the course of infection. Neurological involvement can affect both the peripheral and central nervous system, causing a wide range of acute or chronic symptoms.

Unfortunately, the available serological diagnostic tests are not optimal. False-negative serology results occur during the acute phase, and differential diagnosis has become increasingly difficult. Also, patients may remain seropositive years after adequate antibiotic treatment. In clinical practice, the diagnosis of Lyme disease is based on the epidemiological history and clinical findings, supported by serological tests.

Treatment for patients with erythema migrans typically involves oral doxycycline or amoxicillin during 7-14 days, and most patients treated with either of these agents for local infection have an excellent response. However, not all patients

with early disease have a favorable outcome, and disseminated disease may develop in some patients. Treatment with ceftriaxone is usually effective in acute disseminated Lyme disease, including that manifested by neuroborreliosis, carditis, or meningitis.

While diagnosis and treatment of acute Lyme disease is relatively easy, this is far more problematic for (possible) chronic or persistent Lyme disease (PLD). Many patients present with a history and complaints compatible with persistent Lyme disease.

There is considerable controversy about the diagnosis of these patients, and diagnostic tests currently available cannot exclude or confirm the diagnosis of active Lyme disease. These patients are increasingly demanding empirical treatment for possible or presumed persistent Lyme disease. Patients with possible PLD often present with musculoskeletal symptoms, with or without arthritis, paraesthesia, cognitive impairment and fatigue. Various pathophysiological explanations for PLD have been proposed, including persistent *Borrelia* infection, autoimmune mechanisms, or psychological factors. The lack of appropriate diagnostic techniques makes it highly difficult to either prove or rule out active infection in most of these patients. At present, the scientific basis for long term antibiotic treatment for chronic symptoms related to possible PLD is weak, if not non-existent. Randomized trials on prolonged antimicrobial therapy for (presumed) PLD have been of limited quality and were generally underpowered, thus unable to either exclude or confirm a beneficial effect of long-term antibiotics. This has led to much controversy and high medical consumption, and is an area of ongoing studies.

Het doen van diagnostisch accuratesseonderzoek

L. Hooft

Klinisch epidemioloog, Dutch Cochrane Centre, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

*Correspondentieadres:
Dr. Lotty Hooft
E-mail: l.hooft@amc.uva.nl*

Diagnostische tests kunnen worden gebruikt voor het stellen van een diagnose, het studeren van de ziekte, om het beloop van een specifieke ziekte of aandoening te voorspellen of voor het monitoren van therapie-effecten. Binnen evidence-based medicine (EBM) ligt met betrekking tot medische tests al geruime tijd de nadruk op het bepalen van de diagnostische waarde (de diagnostische accuratesse). Hoe goed is de test in staat om onzekerheid die bestaat over de gezondheidstoestand van de patiënt te verminderen? Kan op basis van de testresultaten met grote zekerheid een specifieke ziekte of aandoening worden aangetoond dan wel worden uitgesloten? Het is daarbij de vraag of de test daadwerkelijk datgene meet wat de test dient te meten; ofwel wat is de diagnostische accuratesse van de test?

In een diagnostisch evaluatieonderzoek wordt bepaald hoe goed een (nieuwe) test of teststramen in staat is om zieken van niet-zieken te onderscheiden. Hiervoor kunnen verschillende type onderzoeksontwerpen worden gebruikt, maar het meest gangbare type onderzoek om de waarde van een diagnostische test te bepalen is het dwarsdoorsnedeonderzoek (cross-sectioneel onderzoek). Hierin worden de testresultaten van de (nieuwe) test (de indextest) vergeleken met de resultaten van de referentietest (de gouden standaard; de beste manier om de aan- of afwezigheid van een specifieke ziekte of aandoening vast te kunnen stellen), bij voorkeur binnen een kort tijdsbestek onafhankelijk van elkaar uitgevoerd en beoordeeld, zonder overige klinische kennis, in een opeenvolgende reeks patiënten die overeenkomen met de patiënten waarbij de indextest in de praktijk zal worden toegepast. De resultaten worden vervolgens samengevat in diagnostische uitkomstmaten als sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarden met 95% betrouwbaarheidsintervallen.

De sensitiviteit van een test is het percentage personen met de aandoening die tevens een positieve testuitslag hebben en de specificiteit is het percentage personen zonder de aandoening met een negatieve testuitslag. De positief voorspellende waarde is het percentage zieken onder de personen met een positieve testuitslag, ofwel de kans op de aanwezigheid van ziekte bij een positieve uitslag van de indextest. De negatief voorspellende waarde is het percentage niet-zieken onder de personen met een negatieve testuitslag, ofwel de kans op de afwezigheid van ziekte bij een negatieve uitslag van de indextest (zie tabel). De voorspellende waarden van een test zijn in de dagelijkse praktijk goed interpreteerbaar, maar zijn afhankelijk van de prevalentie van de ziekte in de onderzoekspopulatie. De sensitiviteit en specificiteit van een test zijn min of meer onafhankelijk van de prevalentie, daarom worden deze maten bij voorkeur gebruikt om een test te karakteriseren. De ideale test heeft een sensitiviteit van 100% (zonder fout-negatieve testresultaten) en een specificiteit van 100% (zonder fout-positieve testresultaten). Naast de klassieke uitkomstmaten kunnen ook andere uitkomstmaten worden bepaald in een diagnostisch evaluatieonderzoek, zoals diagnostische oddsratio's, likelihood ratio's en number needed to screen.

Wanneer een diagnostisch evaluatieonderzoek slecht is opgezet en uitgevoerd, kunnen de onder-

Tabel: De berekening van diagnostische uitkomstmaten van een test.

	Ziekte			Totaal
	Aanwezig	Afwezig		
Test	Positief	a	b	a+b
	Negatief	c	d	c+d
	Totaal	a+c	b+d	a+b+c+d

*Sensitiviteit: $(a/a+c) * 100\%$*

*Specificiteit: $(d/b+d) * 100\%$*

Positief voorspellende waarde: $a/a+b$

Negatief voorspellende waarde: $d/c+d$

Likelihoodratio positieve test (LR+) = $Sens / (1-Spec)$

Likelihoodratio negatieve test (LR-) = $(1-Sens) / Spec$

zoekresultaten vertekend zijn. Hierdoor kan een (over het algemeen) te optimistisch beeld worden geschetst van de diagnostische uitkomstmaten van de test, waardoor in de dagelijkse praktijk suboptimale of verkeerde beslissingen worden genomen. Een zorgvuldige beoordeling van de methodologische kwaliteit (het potentieel voor bias/vertekening van resultaten in het onderzoek) waarin de diagnostische uitkomstmaten van (nieuwe) tests zijn bepaald, is daarom noodzakelijk. Hiervoor zijn vele methodologische checklists ontwikkeld, waarvan de QUADAS-2 wordt aanbevolen door internationale organisaties als NICE en de Cochrane Collaboration.^{1,2}

De methodologische kwaliteit kan alleen worden bepaald wanneer de hiervoor benodigde gegevens terug te vinden zijn in de desbetreffende publicatie. Om de juistheid en volledigheid van de rapportage van diagnostisch evaluatieonderzoek te verbeteren is het *STAndards Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy-statement* (STARD) opgesteld.³ Het STARD-statement bestaat uit een checklist met een stroomdiagram en kan worden gezien als een richtlijn voor rapportage van onderzoek met betrekking tot de opzet, de uitvoering en de resultaten van diagnostisch evaluatieonderzoek. Het STARD-initiatief is door verscheidende tijdschriften overgenomen, zoals *Radiology*, *Annals of Internal Medicine*, *BMJ* en *Clinical Chemistry*.⁴

Evidence-based beslissingen dienen bij voorkeur gebaseerd te worden op geaggregeerde evidence, zoals systematische reviews van goede kwaliteit. Geïnspireerd door het succes van de *Cochrane systematic reviews of interventions* is the Cochrane Collaboration in 2008 gestart met het maken en verspreiden van *Diagnostic Test Accuracy (DTA) systematic reviews*.⁵ Resultaten van individuele studies worden op een systematische wijze bijeengebracht en samengevat in een overzichtsartikel. DTA Cochrane reviews zijn echter gecompliceerder dan systematische reviews van randomized clinical trials.

De afgelopen jaren wordt de focus op de diagnostische accuratesse in toenemende mate ter discussie gesteld. Het wordt steeds duidelijker dat diagnostische accuratesse niet alleen belangrijk is, maar

dat tevens de gezondheidsuitkomsten (net als bij interventieonderzoek) voor de patiënten die de test ondergaan van waarde zijn; ofwel wat is het klinisch nut van een test?⁶ Het toepassen van een test met een hoge diagnostische accuratesse hoeft niet te betekenen dat de verkregen informatie nuttig is. Informatie over de gevolgen van de testuitslagen moeten bekend zijn om het klinisch nut van een test te kunnen beoordelen. Worden patiënten met een fout-positief testresultaat doorverwezen voor chirurgie of ondergaan ze eerst een ander (mogelijk invasief) onderzoek, of zullen ze een redelijke goedkope en onschadelijke behandeling ondergaan? En worden patiënten met een fout-negatieve testuitslag naar huis gestuurd en niet meer gezien, of zullen deze patiënten routinematig terugkomen waardoor het mogelijk is alsnog in te grijpen wanneer dat nodig wordt geacht?

We kunnen concluderen dat het diagnostische veld volop in beweging is: nieuwe tests komen op de markt, bestaande tests worden voortdurend aangepast en verbeterd, en ook de methodologie om deze medische testen te evalueren is nog steeds in ontwikkeling.

LITERATUUR

1. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2 Group. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med* 2011;155(8):529-36.
2. <http://srdta.cochrane.org/handbook-dta-reviews>
3. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Clin Chem* 2003;49:7-18.
4. Smidt N, Overbeek J, Vet H de, Bossuyt P. Endorsement of the STARD Statement by biomedical journals: survey of instructions for authors. *Clin Chem*. 2007;53(11):1983-5.
5. <http://srdta.cochrane.org>
6. Bossuyt PM, Reitsma JB, Linnet K, Moons KG. Beyond Diagnostic Accuracy: The Clinical Utility of Diagnostic Tests. *Clin Chem*. 2012 Jun 22. [Epub ahead of print]

TREFWOORDEN

diagnostische accuratesse – sensitiviteit – specificiteit – voorspellende waarden – systematisch review

Nieuwe ontwikkelingen in de diagnostiek van soa

H.J.C. de Vries

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, en SOA polikliniek, cluster Infectieziekten, GGD, Amsterdam

*Correspondentieadres
Prof. dr. Henry J.C. de Vries
E-mail: h.j.devries@amc.nl*

NUCLEÏNEZUUR AMPLIFICATIETESTEN

De revolutie die moleculaire diagnostiek in de microbiologie heeft veroorzaakt is begonnen in de virologie. Met name de ontdekking van het hiv-virus als de oorzaak van aids heeft dit veld in een stroomversnelling gebracht. In opvolging op de virologie zijn er vervolgens vele Nucleic Acid Amplification Test (NAAT) ter beschikking gekomen voor de diagnostiek van bacteriën en parasieten. Als laatste zullen ook voor de diagnostiek van schimmels NAAT worden ontwikkeld. Het ontwikkelen van NAAT voor schimmels is lastiger omdat het isoleren van erfelijk materiaal waarop de testen zijn gebaseerd bij deze organismen lastig is.

Er zijn diverse fabrikanten die commerciële kits op de markt hebben voor het aantonen van chlamydia-infectie en gonorrhoe. Deze testen zijn specifiek ontwikkeld voor het aantonen van urogenitale infecties en officieel niet gevalideerd voor anale en faryngeale infecties. Toch gebruiken de meeste microbiologische laboratoria de commerciële NAAT ook voor het uitsluiten van anale gonorrhoe, en chlamydia- en gonorrhoe keelinfecties.^{*1} Met de komst van NAAT voor *Neisseria gonorrhoeae* (Ng) is de gonorrhoe kweekmethode de tweede keuze optie geworden voor het aantonen van een infectie. Alhoewel minder sensitief blijft het toch geïndiceerd om een gonorrhoekeek in te zetten bij een positieve NAAT vanwege het belang van resistentiebepaling. Chlamydiakeek en ligase ketteringreactie (LCR)-testen zijn obsoleet sinds de introductie van de commerciële NAAT-opties.

Voor de diagnostiek van anogenitale ulcera zijn *in house* ontwikkelde (nog niet commercieel verkrijgbare) NAAT voorhanden die geschikt zijn om genitale herpes (herpes simplex virus typen 1 en 2) en syfilis (*T. pallidum*) uit te sluiten. De testen zijn klinisch gevalideerd en inmiddels beschikbaar in diverse microbiologische laboratoria.²

SNELDIAGNOSTIEK

Voor adequate soa-zorg levert diagnostiek die tijdens het eerste consult beschikbaar is en waar de patiënt op kan wachten veel winst. Snelle testen of *Point of care* (POC)-testen vormen een veel belovende nieuwe ontwikkeling binnen de diagnostiek van soa. Het principe bij deze testen is het bieden van accurate goedkope en eenvoudig uitvoerbare diagnostiek die kan plaatsvinden in een eenvoudig geoutilleerde setting. Deze testen zijn met name bedoeld voor ontwikkelingslanden waar poliklinieken weinig middelen hebben en dun bezaaid zijn waardoor patiënten lange afstanden moeten afleggen en vaak niet terugkomen voor herhaalbezoeken. Deze testen kunnen echter ook van waarde zijn voor rijke landen. Zo is het van groot voordeel wanneer diagnostiek tijdens het eerste patiëntcontact kan worden afgerond. Hiermee kan directe behandeling plaatsvinden waardoor de keten van infectie in een zo vroeg mogelijk stadium kan worden doorbroken. Daarnaast is bewezen dat mensen die zich laten testen bij een eerste polibezoek en direct de uitslag te horen krijgen het meest ontvankelijk zijn voor preventie en counselingboodschappen omdat elke latere interventie veelal niet een hulpvraag van de patiënt zelf betreft. Daarnaast voorkomt men door direct de testuitslag beschikbaar te hebben dat patiënten niet meer komen opdagen voor testuitslagen en/of aanvullende behandeling (no-showpatiënten). Voor hiv en syfilis zijn goede sneltesten voorhanden die binnen vijftien minuten een uitslag geven. Deze testen zijn gebaseerd op het aantonen van antilichamen tegen de verwekkers en omdat het systemische infecties betreft, is de antilichaamproductie hoog. Moeilijker zijn de infecties die beperkt blijven tot de slijmvliezen zoals chlamydia-infectie en gonorrhoe. Omdat hierbij onvoldoende antistoffen worden geproduceerd moeten voor de juiste diagnose de bacteriën zelf worden aangetoond. Voor de sneldiagnostiek is dit nog een probleem. Op dit moment zijn er daarom geen betrouwbare sneltesten voorhanden die chlamydia-infectie of gonorrhoe kunnen aantonen.^{3,4}

INDICATIESTELLING

Tot de komst van effectieve anti-hiv-combinatietherapieën (HAART) in 1996 werd in Nederland het testen op hiv ontmoedigd.⁵ Er werd op de soa

poliklinieken een opt-outbeleid gevoerd waarbij de hiv-test op verzoek van de patiënt werd ingezet. Het Nederlandse opt-out stond in contrast met het beleid dat wordt gevoerd in onder meer de Verenigde Staten, Australië, Oostenrijk en Zweden, waar testen op hiv vanaf het begin van de epidemie sterk werd gestimuleerd, vooral vanwege het belang voor de volksgezondheid. Door de introductie van HAART is in geïndustrialiseerde landen een hiv-infectie veranderd van een ongeneeslijke en dodelijke aandoening in een ernstige chronische aandoening. Dit was de belangrijkste reden dat ook in Nederland in 1999 de Gezondheidsraad een actief testbeleid voorstelde, met als doel vroegtijdige opsporing van met hiv geïnfecteerde personen. Dit heeft er toe geleid dat soa poliklinieken nu een opt-inbeleid zijn gaan voeren; de hiv-test wordt standaard aan de patiënt aangeboden. Alleen als de patiënt de hiv-test weigert, wordt deze achterwege gelaten, echter niet nadat het belang van kennis van de hiv-status is besproken.

Rond 2004 werden onder hiv-positieve mannen die seks hebben met mannen (MSM) twee nieuwe soa ontdekt: lymphogranuloma venereum (LGV) en hepatitis (HCV).⁶ Aan LGV dient te worden gedacht bij MSM met een genitaal ulcus, bubo's of een bewezen anale chlamydia-infectie. De diagnose LGV kan vervolgens middels een genovar L-specifieke NAAT worden bevestigd.⁷ Nader onderzoek bij de soa polikliniek van de GGD Amsterdam toonde in 2007 een HCV-prevalentie van boven de 15% aan waarvan 25% een acute infectie betrof.⁸ Hierop is routinematige HCV-antistofdiagnostiek voor de hiv-positieve MSM toegevoegd aan de soa-screening.

AUTOMATISERING SYFILISSEROLOGIE

In Nederland is de treponemale TPPA of TPHA de gangbare screeningstest voor het uitsluiten van syfilis. Aanvragers zijn gewend om bij een positieve testuitslag een non-treponemale VDRL- of RPR-testuitslag te ontvangen. Op basis van deze uitslagen kan het vervolgsbeleid worden bepaald. De TPPA/TPHA-testen zijn voor microbiologische laboratoria echter bewerkelijk en moeten deels handmatig worden uitgevoerd. Om deze reden bieden steeds meer laboratoria een alternatieve screeningstest aan die minder 'hands-on'tijd vergt, de kwalitatieve EIA (Enzym Immuno Assay) voor het aantonen van specifieke antilichamen tegen *Treponema pallidum*. Het betreft een treponemale test die bacteriespecifieke antilichamen aantoonst en is vergelijkbaar met een TPHA of TPPA. Het verschil is echter dat de uitslag niet wordt weergegeven in een titer maar in een numerieke schaal (negatief, 1+, 2+, 3+). Bij een positieve uitslag blijft een bevestigingstest (non-treponemale test of een immunoblot) noodzakelijk.

TOEKOMSTIGE ONTWIKKELINGEN

De grootste hoop in de komende jaren is gevestigd op de ontwikkeling van betrouwbare sneltesten voor het aantonen van Ng- en *C. trachomatis*-infecties. De huidige generatie sneltesten is gebaseerd op het aantonen van bacterieel eiwit. Bij lageloadinfecties is de sensitiviteit van deze testen vooralsnog een probleem. Met behulp van een volgende generatie NAAT die op snelle wijze nucleïnezuuren kunnen aantonen zou de gevoeligheid sterk kunnen verbeteren. Vooralsnog is de procedure echter te omslachtig en tijdrovend om in de klinische setting, terwijl de patiënt wacht, te kunnen aanbieden. Mogelijk dat nanotechnologie hier uitkomst kan bieden. Deze ontwikkeling wordt ook wel aangeduid als *lab on a chip* en is in staat om ingewikkelde reacties op sterk geminiaturiseerde platforms te laten plaatsvinden. De ervaring uit de automatisering leert dat technologie gebaseerd op miniaturisatie op den duur eenvoudig, goedkoop, en betrouwbaar kan worden aangeboden.

*Het is overigens niet bekend wat de relevantie is van een keelinfectie met *C. trachomatis*.

LITERATUUR

- Schachter J, Moncada J, Liska S, Shayevich C, Klausner JD. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of chlamydial and gonococcal infections of the oropharynx and rectum in men who have sex with men. *Sex Transm Dis* 2008;35(7):637-42.
- Heymans R, Helm JJ van der, Vries HJ de, et al. Clinical value of *Treponema pallidum* real-time PCR for diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol* 2010;48(2):497-502.
- Dommelen L van, Tiel FH van, Ouburg S, et al. Alarmingly poor performance in *Chlamydia trachomatis* point-of-care testing. *Sex Transm Infect* 2010;86(5):355-9.
- Helm JJ van der, Sabajo LO, Grunberg AW, et al. Point-of-Care Test for Detection of Urogenital Chlamydia in Women Shows Low Sensitivity. A Performance Evaluation Study in Two Clinics in Suriname. *PLoS One* 2012;7(2):e32122.
- Dukers-Muijers NH, Heijman RL, Leent EJ van, et al. Hoog tijd voor brede toepassing van 'opting-out'-strategie bij hiv-tests. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151(48):2661-5.
- Götz HM, Doornum G van, Niesters HG, et al. A cluster of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men--results from contact tracing and public health implications. *AIDS* 2005;19(9):969-74.
- Vries HJ de, Morré SA, White JA, Moi H. European guideline for the management of lymphogranuloma venereum, 2010. *Int J STD AIDS* 2010;21(8):533-6.
- Urbanus AT, Laar TJ van de, Stolte IG, et al. Hepatitis C virus infections among HIV-infected men who have sex with men: an expanding epidemic. *AIDS* 2009;23(12):F1-7.

SAMENVATTING

De routinediagnostiek voor het vaststellen van seksueel overdraagbare infecties is in de afgelopen decennia revolutionair veranderd. Met name de introductie van de zeer sensitieve en specifieke (*nucleic acid amplification tests*, NAAT) hebben veel kweektechnieken zoals voor *C. trachomatis* en herpes simplexvirus obsoleet gemaakt. Verder zijn de indicaties voor het uitsluiten van asymptomatische infecties zoals hiv en hepatitis C uitgebreid. In dit

overzicht wordt kort ingegaan op recente veranderingen in de diagnostiek van soa en nieuwe ontwikkelingen die net achter de horizon liggen.

TREFWOORDEN

seksueel overdraagbare aandoeningen – diagnostiek – *Chlamydia trachomatis* – *Neisseria gonorrhoeae* – *Treponema pallidum* – humaan immunodeficiëntievirus – hepatitis C-virus

DNA-diagnostiek

M. van Geel

Moleculair Geneticus, afdelingen Dermatologie en Klinische Genetica, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

*Correspondentieadres:
Michel van Geel
E-mail: m.van.geel@mumc.nl*

Klinisch een diagnose stellen is niet altijd eenvoudig. Hoewel de dermatologie een van de weinige specialismen is waarbij het orgaan, de huid, zichtbaar is, kan ook hier een à vue diagnose stellen soms moeilijk zijn. Ondersteuning door middel van (immuno-)histologie, *imaging*-technieken, kweek en/of bloedonderzoek is veelal noodzakelijk. Voor genetische dermatosen is echter de mogelijkheid voor DNA-diagnostiek uiterst bruikbaar. Niet alleen is de identificatie van het genetisch defect een moleculair bewijs voor een diagnose, maar het kan ook gebruikt worden voor genetische counseling van een familie of gevolgen hebben voor therapeutische behandeling van de aandoening. Vooral bij klinisch en genetisch heterogene dermatosen biedt DNA-diagnostiek een uitkomst.

ICHTHYOSIS

De ichthyosen zijn klinisch en etiologisch een uiterst heterogene groep van *mendelian disorders of cornification* (MEDOC). Voor classificatie en terminologie van de verschillende vormen van ichthyosis waren geen uniforme richtlijnen. Recent is een consensus hierover bereikt.¹ Hét klinisch kenmerk van alle ichthyoses is een droge schilferende huid met een verdikte hoornlaag. Ichthyosis vulgaris (IV) is de meest voorkomende vorm van ichthyosis. De incidentie wordt geschat op 1:250. Histologisch wordt bij IV geen of een verminderd aantal keratohyaline granula in de epidermis gevonden, samen

met een milde hyperkeratosis. Keratohyaline bestaat voornamelijk uit filaggrine (FLG), het *keratin filament-aggregating protein*. Het eiwit is onder meer verantwoordelijk voor de terminale differentiatie van de epidermis en formatie van de huidbarrière. Ichthyosis vulgaris is een autosomaal recessieve aandoening met onvolledige penetrantie, causaal gekoppeld aan mutaties in het *FLG*-gen. De associatie van IV met atopische dermatitis (AD) is sterk (37 tot 50%). In grote groepen AD-patiënten en gezonde controlepopulaties is vastgesteld dat heterozygote mutaties in *FLG* een sterke associatie hebben met een predispositie voor eczeem, rinitis (hooikoorts), allergie en astma. De veronderstelde dragerschapsfrequentie van een *FLG*-mutatie is 3% van de populatie. De p.Arg501X en c.2282_2285del *FLG*-mutaties worden het meest gevonden in de West-Europese populatie (88% in Duitsland). Door inclusie van nog drie minder frequent voorkomende mutaties kunnen ongeveer 96% (gebaseerd op de Ierse populatie²) van de *FLG*-mutaties diagnostisch gedetecteerd worden in de West-Europese populatie. In Aziatische populaties worden andere frequent voorkomende mutaties gevonden (p.Ser2554X en c.3321delA). Welke mutatie gevonden wordt, is dus sterk afhankelijk van de populatie en waar de foundermutatie zijn oorsprong heeft.

Hoewel IV veruit de grootste groep van ichthyosis is, zijn er andere ichthyosisvormen die klinisch moeilijk van IV te onderscheiden zijn. Deze ichthyosen zijn zeldzamer en betreft de niet-syndromale autosomaal recessieve congenitale ichthyoses (ARCI). Binnen deze ARCI-groep heeft ongeveer een derde lamellaire ichthyosis, geassocieerd met een transglutaminase 1-(*TGM1*)-defect.

KERATINOPATHISCHE ICHTHYOSIS

De groep van keratinopathische ichthyosis (KPI)-aandoeningen is een overkoepelende benaming

voor ichthyosis veroorzaakt door mutaties in keratinegenen.¹ De keratinisatiestoornissen zijn verder onder te verdelen in de major types en minor types (tabel 1). Alle vormen hebben gemeen dat histopathologisch intercellulaire vacuolisatie, klonteren van tonofilamenten en formatie van kleine intraepidermale blaren te zien zijn. Het ziektebeeld is afhankelijk van het keratinegen, zijn geassocieerde plaats van expressie en de plaats en type van mutatie binnen het gen.

Epidermolytische ichthyosis (EI) is een autosomaal dominant overervende aandoening, waarbij ongeveer bij 50% van de patiënten de mutatie spontaan is opgetreden. De geschatte incidentie is 1:100.000. Het ziektebeeld wordt gekenmerkt door congenitale erythrodermie, blaarvorming en erosies van de huid. Later ontwikkelen zich hyperkeratotische gebieden met verruceuze schilfers, hoofdzakelijk in de huidplooien. Palmoplantaire keratoderma (PPK) is aanwezig bij een deel van de patiënten. EI wordt veroorzaakt door mutaties in de keratinegenen *KRT1* en *KRT10*. Deze keratines geven structurele integriteit aan de suprabasale keratinocyten en mutaties verstoren het cytoskelet van deze cellen.

Heterozygote mutaties in *KRT9* zijn geassocieerd met alleen PPK. Eigenlijk is PPK een lokale uiting van ichthyosis. Het ziektebeeld presenteert zich kort na de geboorte op de handpalmen en op de voetzolen nadat het kindje gaat lopen. De incidentie van PPK wordt geschat op 1:20.000.

Superficiële epidermolytische ichthyosis (SIE) onderscheidt zich van EI door de afwezigheid van erythroderma en de karakteristieke *Mauserung* afschilfering van de buitenste lagen van de epidermis. Klinisch is een milde vorm van EI moeilijk te onderscheiden van een ernstige vorm van SIE. SIE is causaal geassocieerd met heterozygote mutaties in het *KRT2*-gen. De oppervlakkige blaarvorming en afschilfering is goed te verklaren door de plaats van genexpressie in de bovenste laag van het stratum spinosum en het stratum granulosum van de epidermis. De *KRT1*-, *KRT10*- en *KRT9*-genen komen in de dieper gelegen stratum-spinosumlaag tot expressie. Omdat histologisch en ook klinisch niet altijd duidelijk is welk keratinegen betrokken is, biedt DNA-analyse uitkomst.

PRIMAIR LYMFOEDEEM

Lymfoedeem is een frequent voorkomende aandoening met een hoge prevalentie (> 2%). Bij deze aandoening kan onderscheid gemaakt worden tussen de erfelijke vorm van lymfoedeem (primair) en de verworven vorm van lymfoedeem (secundair). Onderzoek bij families met erfelijk lymfoedeem heeft tot nu toe geresulteerd in de identificatie van vijf genen causaal gekoppeld aan deze aandoening. Door de functie van deze genen te bestuderen, wordt steeds meer duidelijk welke mechanismen ten grondslag liggen aan het ontwikkelen van lymfoedeem.

Classificatie van primair lymfoedeem is lange tijd belemmerd door verwarrende terminologie en een oversimplificatie van indeling naar leeftijd van presentatie, namelijk congenitaal (tijdens de geboorte of kort daarna), preacox (voor 35 jaar) en tarda (na 35 jaar). De verschillende primair lymfoedeem fenotypen variëren echter zeer in leeftijd van presentatie, plaats van de oedeemvorming, overerving, geassocieerde symptomen en genetische oorzaak. Sommige lymfoedeem subgroepen kunnen redelijk goed worden gekarakteriseerd, zoals Nonne-Milroy-lymfoedeem (geassocieerd met het *FLT4*-gen) en lymfoedeem distichiasis (geassocieerd met het *FOXC2*-gen), maar voor anderen is dit veel moeilijker. Echter bij de goed gekarakteriseerde vormen kan de diagnostiek gecompliceerd worden door variabele familiale presentatie van het klinische beeld, met regelmatig asymptomatische mutatie dragers. Een nieuw classificatiesysteem van de primair lymfatische dysplasieën naar fenotype is recent voorgesteld³ met een goede richtlijn welk onderliggend genetisch defect betrokken zou kunnen zijn bij de zich presenterende vorm van lymfoedeem. DNA-analyse is hierbij een essentieel onderdeel voor het diagnosticeren van het primair lymfoedeem.

Dat genetische predispositie ook een rol kan spelen bij secundair lymfoedeem is recent aangetoond in een studie bij vrouwen die lymfoedeem ontwikkelden na chirurgische borstkankerbehandeling.⁴ Hierbij bleek een mutant connexine 47-eiwit (*GJC2*-gen) een beduidende risicofactor te zijn voor het ontwikkelen van secundair lymfoedeem. A priori

Tabel 1. Classificatie van keratinopathische ichthyosis (KPI)-aandoeningen.¹

Ziekte	Overerving	Gen
Major types		
Epidermolytische ichthyosis (EI)	Autosomaal dominant	<i>KRT1</i> / <i>KRT10</i>
Superficiële epidermolytische ichthyosis (SEI)	Autosomaal dominant	<i>KRT2</i>
Palmoplantaire keratodermie (PPK)	Autosomaal dominant	<i>KRT9</i>
Minor types		
Annulaire epidermolytische ichthyosis	Autosomaal dominant	<i>KRT1</i> / <i>KRT10</i>
Ichthyosis Curth-Macklin	Autosomaal dominant	<i>KRT1</i>
Autosomaal recessieve EI	Autosomaal recessief	<i>KRT10</i>
Epidermolytische epidermale naevi	Somatische mutaties	<i>KRT1</i> / <i>KRT10</i>

herkenning van een hoogrisicogroep van patiënten voor het ontwikkelen van secundair lymfoedeem zou kunnen leiden tot aangepaste gerichte therapie voor de individuele patiënt.

SOMATISCH MOZAÏCISME

Patiënten kunnen zich presenteren met een klinisch aangedaan deel van de huid, terwijl de rest van het lichaam hiervan verschoond is. Bij deze patiënten kan mogelijk sprake zijn van type I-segmentaal mozaïcisme. Hierbij is tijdens de embryogenese spontaan een somatische mutatie opgetreden in het DNA van de cel, die doorgegeven wordt aan de dochtercellen. Afhankelijk van de graad en het onderliggend genetisch defect, kan somatisch mozaïcisme zich verschillend klinisch presenteren. In veel gevallen volgt de klinisch aangedane huid de lijnen van Blaschko, dit zijn routes waarlangs de delende cellen zich tijdens de embryogenese verplaatsen. Voorbeelden van klinische presentaties van type I-mozaïcisme zijn, epidermolytische epidermale naevi (geassocieerd met *KRT1-* of *KRT10*-mutaties), acantholytische dyskeratotische epidermale naevi (geassocieerd met *ATP2A2*-mutaties) en porokeratotische eccrine naevi (geassocieerd met *GJB2*-mutaties). Gonodaal mozaïcisme is bij patiënten met deze naevi niet uit te sluiten en kan mogelijk leiden tot respectievelijk, EI, de ziekte van Darier en het keratitis-ichthyosis-deafnesssyndroom bij de nakomelingen. DNA-diagnostiek op een huidbiopt van de lesionale huid

kan mogelijk de mutatie aantonen, dit in contrast tot bloed, waarin dit alleen geteet kan worden indien een hoge graad van mozaïcisme aanwezig is. Gevonden mutaties geven een risico op een kind met de gegeneraliseerde vorm van de aandoening.

DNA-DIAGNOSTIEK

Voor de meest frequent voorkomende genodermatosen is tegenwoordig reguliere DNA-diagnostiek mogelijk via verschillende klinisch genetische centra. Deze reguliere zorg kan aangevraagd worden met een formulier, te vinden via het landelijk overleg DNA-diagnostiek (www.dnadiagnostiek.nl).

LITERATUUR

1. Oji V, Tadani G, Akiyama M, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Soreze 2009. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:607-41.
2. Chen H, Common JE, Haines RL, et al. Wide spectrum of filaggrin-null mutations in atopic dermatitis highlights differences between Singaporean Chinese and European populations. *Br J Dermatol* 2011;165:106-14.
3. Connell F, Brice G, Jeffery S, et al. A new classification system for primary lymphatic dysplasias based on phenotype. *Clin Genet* 2010;77:438-52.
4. Finegold DN, Baty CJ, Knickelbein KZ, et al. Connexin 47 mutations increase risk for secondary lymphedema following breast cancer treatment. *Clin Cancer Res* 2012;18:2382-90.

SAMENVATTING

Voor erfelijke ziekten bestaat al langere tijd de mogelijkheid voor DNA-diagnostiek. De erfelijke dermatosen hebben recent binnen de DNA-diagnostiek in Nederland een prominentere plaats gekregen. Genetische analyse en identificatie van een mutatie is belangrijk bij het vaststellen van de juiste diagnose, therapeutische behandeling en voor genetische counseling van de patiënt en de familie. Hier worden een aantal frequent voorkomende genodermatosen beschreven die klinisch soms moeilijk zijn te classificeren en waarbij DNA-diagnostiek een uitkomst kan bieden. Behandeld worden onder andere vormen van ichthyosis, keratinopathische ichthyosis en primair

lymfoedeem. Ook genetisch mozaïcisme wordt besproken, dat zich klinisch kan uiten als epidermale naevi. DNA-diagnostiek zou routinematig aangevraagd moeten worden ter ondersteuning van klinische diagnostiek bij genodermatosen.

TREFWOORDEN

DNA-diagnostiek – genodermatologie – ichthyosis – mozaïcisme – lymfoedeem – keratinisatiestoornissen

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGING

Geen

Nieuwe ontwikkelingen in de veneuze diagnostiek

R.R. van den Bos

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Correspondentieadres:

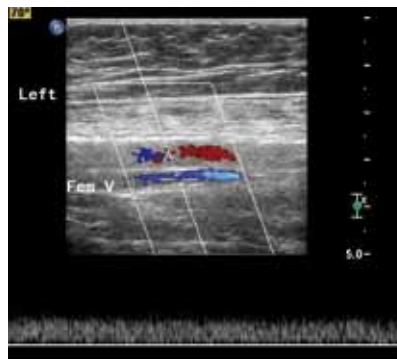
Renate R. van den Bos

E-mail: r.vandenbos@erasmusmc.nl

'NIEUWE ONTWIKKELINGEN' IN HET DUPLEXONDERZOEK

De uitvinding van de flebografie door Berberich en Hirsch¹ in 1923 betekende een doorbraak voor de diagnostiek van varices; het flebogram was de gouden standaard tot de introductie van het duplexonderzoek. De duplexscanner, een combinatie van echografie en pulsed doppler, werd eind jaren zeventig geïntroduceerd. Lineaire multifrequente transducers worden heden gebruikt voor het onderzoeken van het oppervlakkige systeem en de perforerende venen. Diepe en oppervlakkige venen in obese patiënten kunnen het beste onderzocht worden met laagfrequente convexe transducers die een betere penetratiediepte hebben. Deze transducers kunnen ook gebruikt worden voor de evaluatie van de bekkenvenen.²

Het duplexonderzoek is geen nieuwe techniek, maar het wordt tegenwoordig breder ingezet dan enkele jaren geleden. Doordat de duplexapparaten de laatste jaren sterk verbeterd zijn, is het gemakkelijker geworden om het diepe veneuze systeem nauwkeurig te beoordelen. Het belang van diagnostiek door middel van duplexonderzoek bij diepe veneuze pathologie is tevens toegenomen omdat de therapeutische mogelijkheden voor diepe veneuze pathologie de laatste jaren in Nederland zijn uitgebreid en meer beschikbaar zijn. Bij patiënten met een acute diepe veneuze trombose wordt tegenwoordig steeds vaker trombolysie aangeboden als behandelmogelijkheid, zeker als het jonge gezonde patiënten betreft. Ook het endovasculair plaatsen van een stent in de iliacale venen bij een obstructie en/of bij het may-turnersyndroom wordt steeds meer toegepast. Het duplexonderzoek is belangrijk voor het onderzoeken van dit soort patiënten en is onontbeerlijk voor de indicatiestelling, aangezien dit het beste de hemodynamische situatie weergeeft. In tegenstelling tot bijvoorbeeld het flebogram of een CTV is bij duplexonderzoek beter in te schatten of



Figuur 1. Duplexbeeld van de a. femoralis (boven) en de v. femoralis. De v. femoralis is partieel geobstrueerd. Het dopplersignaal (geheel onderaan) in de v. femoralis is continu en niet-ademhalingsgerelateerd.

het bloedvolume en de stroomsnelheid groot genoeg zijn om voldoende inflow in de stent te waarborgen. Indien er onvoldoende inflow is, zal er een hogere kans zijn dat de stent dicht gaat zitten. In het verleden is het regelmatig voorgekomen dat patiënten met een diepe veneuze obstructie behandeld zijn voor varices, die bij nader inzien een collaterale en dus essentiële functie hadden in de veneuze afvoer. Met duplexonderzoek is het zeer eenvoudig om deze patiënten aan te wijzen. Dit soort patiënten kan liggend onderzocht worden. Indien er een ademhalingsafhankelijke veneuze terugvloei is in de diepe venen kan ervan uitgegaan worden dat er craniaal van de onderzochte venen geen sprake is van een obstructie. Als er daarentegen een (toegenomen) continu of ademhalingsgerelateerd veneus signaal is in de vena saphena magna (VSM) of in atypisch gelocaliseerde varices, moet men op zijn hoede zijn voor een diepe veneuze obstructie. Deze kleine trucs zijn zeer behulpzaam en het is belangrijk dat zoveel mogelijk artsen bekend zijn met deze trucs (figuur 1).

Doordat de kwaliteit van het duplexonderzoek steeds beter is geworden, kunnen ook andere structuren dan venen eenvoudiger gevisualiseerd worden. Zo kunnen, na enige oefening, de zenuwen in beeld gebracht worden. Zenuwen die dicht bij te behandelen venen liggen, kunnen preoperatief opgespoord worden met duplexonderzoek en zodoende kan zenuw schade door een behandeling voorkomen worden. De n. suralis is een goed voorbeeld van een zenuw die gemakkelijk beschadigd kan worden. De

n. suralis kent een grote anatomische variatie, maar in het bovenste 1/3 van de kuit ligt deze zenuw bij de meeste mensen in het vena saphena parva (VSP)-compartiment. N. suralisletsel kan veroorzaakt worden door crossectomie ter plaatse van de saphenopopliteale junctie, strip van de VSP, door flebectomieën van zijtakken en endoveneuze thermische ablatie. Zelfs patiënten met bekkenveneninsufficiëntie, zoals een insufficiënte v. ovarica, kunnen met duplex onderzocht en gediagnosticeerd worden. Dit wordt echter alleen gedaan door artsen die zeer bekwaam zijn in het duplexonderzoek. Zoals dr. Olivier Pichot, die deze kunst recent demonstreerde in een workshop aan het Erasmus MC Rotterdam.

DRIEDIMENSIONAAL MULTI-SLICE CT-VENOGRAFIE

Het doel van spiraal *computed tomography venography* (CTV) is een precieze 3D-reconstructie van het veneuze systeem te geven. De belangrijkste indicaties voor 3D-CTV zijn anatomische studies en wetenschappelijk onderzoek.³ Verder is CTV geschikt voor patiënten die een ingewikkelde veneuze anatomie hebben. Het is voornamelijk handig bij patiënten met postoperatieve recidieven, bijvoorbeeld van de fossa poplitea, bij patiënten met grote complexe variceuze netwerken van het been of de voet, bij patiënten met uitgebreide perforerende venen en bij patiënten met zeer uitgebreide lipodermatosclerose dat het duplexonderzoek belemmert.

INTRAVASCULAIR ULTRASOUND

Intravasculair ultrasound (IVUS) wordt uitgevoerd met een katheter met aan het distale uiteinde een kleine echoprobe. Met IVUS kunnen bloedvaten van binnenuit bekeken worden. De meest gebruikte indicatie van IVUS zijn de coronair arteriën. De mate van atherosclerose en stenose kan nauwkeurig worden onderzocht. IVUS wordt nog niet veel toegepast voor de veneuze diagnostiek. IVUS is beschreven als hulpmiddel tijdens het plaatsen

van een iliocavale stent⁴ en voor de bepaling van diepe veneuze obstructie.⁵ Het is nauwkeuriger dan venografie in het bepalen van obstructieve veranderingen in de venen omdat het beter de trabekels, versteende kleppen en schotten in de venen kan laten zien. Bij venografie kan de obstructie soms minder lijken dan hij in werkelijkheid is, doordat de opnamen die gemaakt worden van de contrastvloeistof minder duidelijk zijn en eendimensionaal. IVUS-resultaten laten ook de mate van echogeniteit zien, waardoor je een uitspraak kunt doen over de leeftijd van een trombus. Dit is van belang om onderscheid te kunnen maken tussen een oude en een verse trombus en dit is vaak zeer lastig of onmogelijk met venografie. Verder kan met IVUS ook goed eventuele externe compressie van een vene in beeld gebracht worden, wat met venografie vaak lastig is doordat er geen 360°-opname gemaakt wordt. Als voorbeeld kan het may-turnersyndroom, dat ontstaat als de linker v. iliaca communis wordt gecompriëerd door de rechter a. iliaca communis, beter in beeld gebracht worden met IVUS dan met venografie. Op dit moment wordt IVUS nog maar weinig in de praktijk gebruikt voor veneuze indicaties, aangezien er beperkte ervaring mee is en het een duur onderzoek is.

LITERATUUR

1. Berberich J, Hirsch S. Die Röntgenographische Darstellung der Arterien und Venen am lebenden Menschen. *Klin Wochenschr* 1923;2:2226-8.
2. Labropoulos N. Evaluation of reflux and obstruction with duplex ultrasound. In C. Wittens (ed). *Innovative treatment of venous disorders*. Turin: Edizioni Minerva Medica 2009.
3. Uhl JF. Three-dimensional modelling of the venous system by direct multislice helical computed tomography venography: technique, indications and results. *Phlebology* 2012;27:270-88.
4. Raju S, Hollis K, Neglen P. Obstructive lesions of the inferior vena cava: clinical features and endovascular treatment. *J Vasc Surg* 2006;44:820-7.
5. Neglen P, Raju S. Intravascular ultrasound scan evaluation of the obstructed vein. *J Vasc Surg* 2002;35:694-700.

SAMENVATTING

De kwaliteit en kennis van het duplexonderzoek is de laatste tijd sterk verbeterd. Hierdoor kunnen diepe veneuze pathologie en bekkenvenen steeds beter onderzocht worden. Doordat de therapeutische mogelijkheden, zoals trombolyse en het plaatsen van een veneuze stent in Nederland beter beschikbaar worden, krijgt het duplexonderzoek een steeds prominentere plaats als niet-invasieve diagnostiek voor de indicatiestelling en follow-up van patiënten met diepe veneuze pathologie. De 3D-CTV is een methode die fraaie driedimensionale beelden geeft. Deze methode wordt voornamelijk gebruikt voor

onderzoeksdoeleinden. Tevens kan deze methode ingezet worden bij patiënten met zeer complexe veneuze anatomie, zoals soms aanwezig is na eerdere chirurgische behandelingen. De intravasculaire ultrasound wordt nog weinig gebruikt voor flebologische doeleinden, maar kan vooral nuttig zijn bij het onderzoeken van diepe veneuze obstructie en als hulpmiddel bij het plaatsen van een veneuze stent.

TREFWOORDEN

flebologie – diepe veneuze pathologie – duplex – IVUS – 3D-CTV

Identificatie van pasgeborenen met een hoog risico voor de ontwikkeling van atopische dermatitis met behulp van Ramanspectroscopie

G.J. Puppels¹, P.J. Caspers², S. Koljenović³, H.A.M. Neumann⁴

¹ Universitair hoofddocent, Erasmus MC, Rotterdam en Chief technology officer RiverD International, Rotterdam

² Principal investigator en wetenschappelijk onderzoeksmedewerker, Erasmus MC, Rotterdam en Sr. scientist RiverD International, Rotterdam

³ Patholoog, Erasmus MC, Rotterdam

⁴ Afdelingshoofd, afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

Dr. ir. G.J. Puppels

E-mail: g.puppels@erasmusmc.nl

Atopische dermatitis (AD) treft tot 20% van de jonge kinderen en 1-3% van de volwassenen.¹ AD is vaak de initiële stap in de 'atopische mars', leidend tot allergieën, astma en/of hooikoorts, wat de kwaliteit van leven van patiënten zeer nadelig beïnvloedt.² In Nederland is AD verantwoordelijk voor 17% van de totale kosten van patiëntenzorg gerelateerd aan huidaandoeningen.³

In de afgelopen jaren is uit een groot aantal studies duidelijk geworden dat er een sterke associatie is tussen AD en *loss-of-function*-mutaties van het filaggrinegen (FLG).^{4,5} Naar schatting 10% van de Kaukasische en de Aziatische bevolking is drager van een FLG-mutatie. Dat percentage loopt op tot 50% onder AD-patiënten.⁶

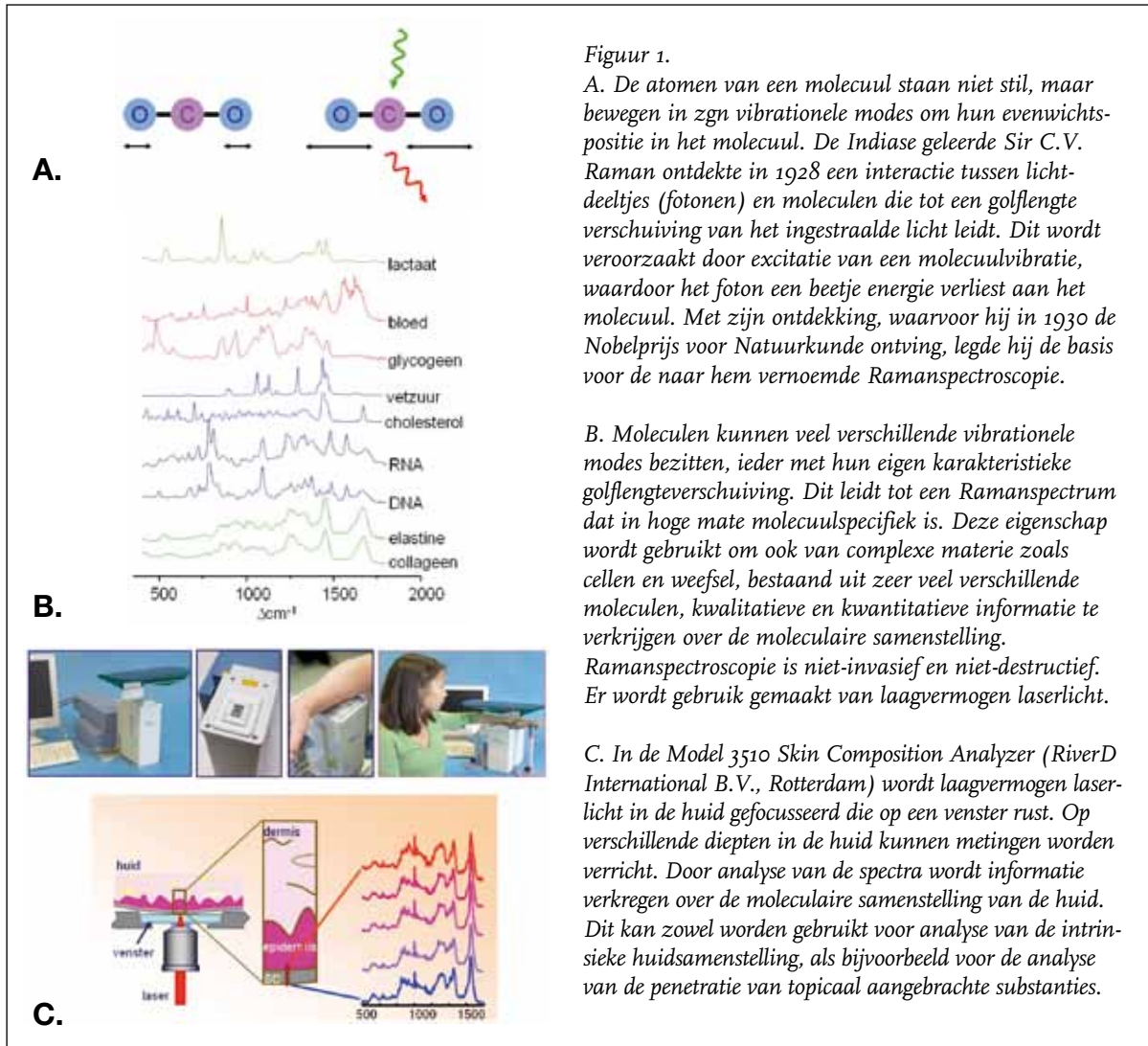
Filaggrine is belangrijk voor de totstandkoming van de huidbarrière. Tijdens de terminale differentiatie van corneocyten speelt het een rol in de aggregatie van het keratine, nodig voor hun fysieke barrièrefunctie. Het is ook de bron van het hoge gehalte aan vrije aminozuren in het stratum corneum, dat tot stand komt door enzymatische afbraak van het eiwit.

Deze aminozuren, samen met derivaten daarvan, en zouten en suikers, vormen de *natural moisturizing factor* (NMF). Dit zeer hygroscopische mengsel stelt het stratum corneum in staat water vast te houden en daarmee haar plooibaarheid te behouden. Filaggrinedeficiëntie leidt tot een verslechterde huidbarrière. Dit maakt het makkelijker voor allergenen om door te dringen in de huid en zodoende een sensibilisatie van het immuunsysteem op gang te brengen, uiteindelijk leidend tot atopische symptomen.

Het feit dat voor een aanzienlijk deel van de AD-patiënten een genetische predispositie aanwijsbaar is, maakt de ontwikkeling van diagnostische screeningsmethoden mogelijk, waarmee een verhoogd risico op ontwikkeling van AD kan worden vastgesteld. Mits vroegtijdig vastgesteld, wordt daarmee de mogelijkheid gecreëerd preventieve maatregelen te treffen die het ontstaan van AD mogelijk kunnen helpen voorkomen of vertragen (zoals door ondersteuning van de huidbarrière met een geschikte emolliens, het verwijderen van bekende allergenen uit de directe leefomgeving, of in de toekomst wellicht het ingrijpen op gen(-expressie)-niveau zodat weer normale hoeveelheden filaggrine worden aangemaakt).

Daarnaast maakt een dergelijke diagnostische methode het mogelijk de klinische diagnose van AD te verfijnen door onderverdeling van AD-patiënten in twee subgroepen: met en zonder FLG-mutatie, wat de ontwikkeling en toepassing van gerichte behandelingen mogelijk maakt.

Op dit ogenblik zijn echter al een groot (42) en groeiend aantal verschillende FLG-mutaties bekend.^{6,7} Dit staat de toepassing in de weg van bewerkelijke en dure genanalysemethoden voor bevolkingsonderzoek van enige omvang.



Figuur 1.

A. De atomen van een molecuul staan niet stil, maar bewegen in zgn vibratoire modes om hun evenwichtspositie in het molecuul. De Indiase geleerde Sir C.V. Raman ontdekte in 1928 een interactie tussen lichtdeeltjes (fotonen) en moleculen die tot een golflengteverschuiving van het ingestraalde licht leidt. Dit wordt veroorzaakt door excitatie van een molecuulvibratie, waardoor het foton een beetje energie verliest aan het molecuul. Met zijn ontdekking, waarvoor hij in 1930 de Nobelprijs voor Natuurkunde ontving, legde hij de basis voor de naar hem vernoemde Ramanspectroscopie.

B. Moleculen kunnen veel verschillende vibratoire modes bezitten, ieder met hun eigen karakteristieke golflengteverschuiving. Dit leidt tot een Ramanspectrum dat in hoge mate molecuulspecifiek is. Deze eigenschap wordt gebruikt om ook van complexe materie zoals cellen en weefsel, bestaand uit zeer veel verschillende moleculen, kwalitatieve en kwantitatieve informatie te verkrijgen over de moleculaire samenstelling. Ramanspectroscopie is niet-invasief en niet-destructief. Er wordt gebruik gemaakt van laagvermogen laserlicht.

C. In de Model 3510 Skin Composition Analyzer (RiverD International B.V., Rotterdam) wordt laagvermogen laserlicht in de huid gefocuseerd die op een venster rust. Op verschillende diepten in de huid kunnen metingen worden verricht. Door analyse van de spectra wordt informatie verkregen over de moleculaire samenstelling van de huid. Dit kan zowel worden gebruikt voor analyse van de intrinsieke huidsamenstelling, als bijvoorbeeld voor de analyse van de penetratie van topicaal aangebrachte substanties.

Ramanspectroscopie is een niet-invasieve optische techniek, waarmee in vivo gedetailleerde informatie over de moleculaire samenstelling van weefsel kan worden verkregen. Door het Erasmus MC en haar spin-off RiverD International B.V. zijn op basis van deze technologie apparatuur ontwikkeld speciaal voor onderzoek van de huid.⁸ Met deze techniek kan snel en eenvoudig het verlaagde NMF-niveau worden vastgesteld in het stratum corneum van mensen met een *FLG*-mutatie. Draggers van een *loss-of-function-FLG*-mutatie kunnen zo worden geïdentificeerd. De methode is gevalideerd bij volwassenen (N=39, 16 met *FLG*-mutatie, 23 zonder *FLG*-mutatie) en in kinderen in de leeftijdsgroep van 4-16 jaar (N=132, 79 met *FLG*-mutatie, 53 zonder *FLG*-mutatie).^{6,9} Het discriminerend vermogen is hoog: gevoeligheid 99%, specificiteit 87%). *FLG*-mutatiegeassocieerde AD lijkt zich op jongere leeftijd te ontwikkelen en een ernstiger beloop te hebben dan AD zonder *FLG*-mutatie. De eerste klinische manifestaties openbaren zich soms al acht weken na de geboorte.^{6,10} Sensibilisatie treedt dus al vroeg op. Dit houdt in dat preventieve interventie alleen mogelijk is wanneer deze in de eerste weken of maanden na de geboorte wordt ingezet. Over de rij-

ping en moleculaire samenstelling van de huid van pasgeborenen is weinig bekend.^{11,12} Om vast te stellen of de Ramanspectroscopische methode ook kan worden toegepast bij pasgeborenen is daarom een verkennende Ramanstudie uitgevoerd. In deze, door de METC van het Erasmus MC goedgekeurde studie zijn, na verkrijgen van informed consent van de ouders, metingen verricht aan de



Figuur 2. Een *loss-of-function-FLG*-mutatie leidt tot verminderde filaggrinesynthese, en daardoor tot een lager dan normale concentratie natural moisturizing factor (NMF) in het stratum corneum. Deze lage NMF is makkelijk op niet-invasieve wijze in vivo vast te stellen met behulp van Ramanspectroscopie. Met name de handpalm leent zich hier goed voor.

handpalm van pasgeborenen op vier, zes, acht, twaalf en zestien weken na de geboorte. Deze metingen werden voornamelijk uitgevoerd tijdens reguliere bezoeken aan het consultatiebureau. De resultaten laten zien dat de technologie zeer geschikt is voor toepassing bij pasgeborenen en dat verdere technische ontwikkelingen bepalingen mogelijk maakt die slechts weinig tijd zullen kosten (ongeveer één minuut), waarmee er geen beletsel is om in principe elke pasgeborene te onderzoeken. Dit laatste zal vanzelfsprekend alleen dan gebeuren wanneer na vaststelling van een verhoogd risico op ontwikkeling van AD ook daadwerkelijk effectieve preventieve maatregelen kunnen worden genomen. Het screenen van een groot cohort pasgeborenen zal veel nuttige epidemiologische informatie verstrekken met betrekking tot het gehele atopische syndroom. Tevens zal dit onderzoek kunnen aantonen of het optimaliseren van de door filaggrinedeficiëntie verstoorde huidbarrière, de ernst of progressie van de klinische expressie van AD en ander uitingsvormen van atopie gunstig kan beïnvloeden. In de komende jaren willen wij ons richten op het identificeren van potentiële preventieve maatregelen en het onderzoeken van de werkzaamheid daarvan en staan daarbij zeer open voor samenwerking met andere instituten en instellingen. Uw suggesties zijn van harte welkom.



Figuur 3. Een Ramanspectroscopische meting aan de handpalm van een baby.

SAMENVATTING

Ramanspectroscopie biedt de mogelijkheid al in de eerste weken na de geboorte vast te stellen of een pasgeborene een verhoogd risico heeft op de ontwikkeling van atopische dermatitis. De technologie is snel en eenvoudig toepasbaar en leent zich in principe voor screening van alle pasgeborenen. Hiermee wordt een mogelijkheid gecreëerd om tijdig, dat wil zeggen voordat sensibilisatie optreedt, effectieve maatregelen te treffen ter voorkoming van de ontwikkeling van atopische dermatitis.

LITERATUUR

1. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet*, 2003; 361:151-60.
2. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunology* 2003;112:S118-27.
3. Poos MJJC, Smit JM, Groen J, et al. Kosten van ziekten in Nederland 2005. RIVM-rapport nr. 2008;270751019.
4. Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nature Genetics*, Volume 38, 2006.
5. Baurecht H, Irvine AD, Novak N, et al. Toward a major risk factor for atopic AD: Meta-analysis of filaggrin polymorphism data. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1406-12.
6. O'Regan GM, Kemperman PM, Sandilands A, et al. Raman profiles of the stratum corneum define 3 filaggrin genotype-determined atopic dermatitis endophenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:574-80.
7. O'Regan GM, Sandilands A, McLean WH, et al. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:689-93.
8. Caspers PJ, Lucassen GW, Carter EA, et al. In Vivo Confocal Raman Microspectroscopy of the Skin: Noninvasive Determination of Molecular Concentration Profiles. *J Invest Dermatol*. 2001;116:434-442.
9. Kezic S, Kemperman PM, Koster ES, et al. Loss-of-Function Mutations in the Filaggrin Gene Lead to Reduced Level of Natural Moisturizing Factor in the Stratum Corneum. *J Invest Dermatol* 2008;128:2117-2119.
10. Bisgaard H, Simpson A, Palmer CNA, et al. Gene-Environment Interaction in the Onset of AD in Infancy: Filaggrin Loss-of-Function Mutations Enhanced by Neonatal Cat Exposure. *PLoS Medicine* 2008;6:e131.
11. Nikolovski J, Stamatas GN, Kollias N, et al. Barrier function and water-holding and transport properties of infant stratum corneum are different from adult and continue to develop through the first year of life. *J Invest Dermatol* 2008; 128:1728-36.
12. Fluhr JW, Darlenski R, Lachmann N, et al. Infant epidermal skin physiology: adaptation after birth. *Br J Dermatol* 2012;166(3):483-90.

TREFWOORDEN

Ramanspectroscopie – atopische dermatitis – pasgeborenen – preventie

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGING

Dr. ir. G.J. Puppels en dr. ir. P.J. Caspers hebben een deeltijdbetrekking bij RiverD International BV, een spin-off bedrijf van het Erasmus MC dat onder andere een Ramanspectroscopisch instrument voor in-vivohuidanalyse in haar productaanbod heeft.

Diagnostische avonturen in de kinderdermatologie

S.G.M.A. Pasmans

*Dermatoloog, hoofd afdeling Kinderdermatologie/
-allergologie, Wilhelmina Kinderziekenhuis,
Universitair Medisch Centrum Utrecht*

Correspondentieadres:

Dr. Suzanne G.M.A. Pasmans

E-mail: s.pasmans@umcutrecht.nl

De weg die is bewandeld om bij kinderen met huidafwijkingen bestaande uit (erythemateuze) tumoren, pustels/blaren en squameuze laesies tot een diagnose te komen, wordt gepresenteerd.

(VAAT)TUMOREN

Tot de vaatanomalieën behoren vaattumoren (zoals hemangiomen) en vaatmalformaties. De diagnose hemangioom of naevus flammeus wordt meestal door de jeugdgezondheidsarts of de huisarts gesteld bij 10% van de kinderen. Ouders worden meestal gerustgesteld met de mededeling dat het een goedaardige tumor is die vanzelf weer weggaat binnen een jaar. De realiteit is dat geregeld de diagnose niet goed is en dat er in 25% van de gevallen een complicatie optreedt waarbij in 33% van de gevallen behandeling noodzakelijk is. Dit heeft tot gevolg dat ouders zich vaak terecht ongerust maken en te laat behandeling met een betablokker krijgen. Om sneller tot een goede diagnose en optimaal beleid te komen is er een hemangioomtest ontwikkeld (<http://www.aardbeivlek.nl>; <http://www.huidhuis.nl/skin-diseases/aardbeivlek>) waarmee ouders een test met een e-consult kunnen doen en zelf leren antwoord te geven op de vragen: Heeft uw kind een hemangioom? Zit het op een bedreigde plek? Dient uw kind gezien te worden in een expertisecentrum? En dient dit met spoed te gebeuren? De resultaten laten zien dat ouders deze vragen goed kunnen beantwoorden. Overigens over de diagnostiek van 'huid'tumoren bij jonge kinderen en met name het aanvullend onderzoek dat hiervoor nodig is, blijken de inzichten te verschillen. Voor hemangiomen is er echter in het nieuwe protocol nu een multidisciplinaire landelijke consensus geformuleerd (www.hevas.eu; <http://www.huidhuis.nl/node/189>). Zelden wordt een biopsie genomen in een gespecialiseerd centrum om atypische gevallen te kunnen onderscheiden van andere tumoren van het zachte weefsel,



Figuur 1. Solitair myofibroom.

zoals kaposiform hemangioendothelioma (figuur 1), myofibromatosis (figuur 2) en rhabdomyosarcoom. Glut-1-kleuring is positief bij hemangiomen en niet bij andere (vasculaire) tumoren of vasculaire malformaties. Glut-1 is eveneens negatief bij een *rapidly involuting congenital hemangioma* (R(N)ICH). Bij meer dieper gelegen laesies kan een MRI voorafgaand aan het biopteren zinvol zijn voor het bepalen van de aard en de uitgebreidheid van de laesie, en om te beoordelen welk gebied van de laesie het beste gebiopteerd kan worden. Indien na histologie nog twijfel bestaat over de diagnose is een MRI onder narcose geïndiceerd. Follow-up in een expertisecentrum is altijd noodzakelijk om te evalueren of het klinische beloop inderdaad overeenkomt met de gestelde diagnose. Sommige pasgeborenen hebben een vaattumor die gepaard gaat met trombocytopenie en een anemie, waarmee de diagnose Kasabach-Meritt bij een kaposiform hemangioendothelioma zeer waarschijnlijk is. Dit kan een levensbedreigende aandoening zijn. Voorheen werden deze kinderen vaak behandeld met vincristine, prednison of interferon met meestal onvoldoende effect. Beschreven is dat mogelijk propranolol een positief effect zou kunnen hebben. Op dit moment loopt er een internationale studie naar de effecten van rapamycine. Wanneer dient er gedacht te worden aan een (vaat)malformatie bij een hemangioom? Het blijkt dat dit met name bij segmentale hemangiomen in het gelaat en op het onderlichaam (onder de navel) wordt gezien die respectievelijk geassocieerd zijn met het phaces- en lumbarsyndroom.



Figuur 2. Kasabach-merrittsyndroom.

NEONATALE ERYTRODERMIE

Neonatale erythrodermie is zeldzaam en een diagnostische uitdaging voor de clinicus.

Na een fataal verlopen casus is een multidisciplinair protocol ontwikkeld en wordt momenteel een nieuwe diagnostische test opgezet, gebaseerd op *next generation sequencing* (<http://www.huidhuis.nl/skin-diseases/neonatale-erythrodermie>). Door het diagnostisch proces te innoveren hopen wij in de toekomst ook sneller te kunnen starten met een juiste behandeling en de kansen op overleving van de neonaat te verbeteren.

Soms gaat de erythrodermie gepaard met pustels en/of blaren. Dit kan tot een verrassende nieuwe diagnose leiden zoals in de voordracht zal worden getoond.

BLAREN

Ook wordt geregeld een kind met blaren zonder erythrodermie gezien. Een kind met blaren moet altijd door een dermatoloog gezien worden om impetigo, *staphylococcal scalded skin syndrome* (SSSS) of andere blaarziekten bij kinderen uit te sluiten (zie blaren-protocol uit Groningen 2012). Bij de anamnese wordt gevraagd naar het ontstaan van de blaren. Ontstaan de blaren bij wrijving of na het verwijderen van plakmateriaal? Bevinden de blaren zich op de huid en/of de slijmvliezen? Zijn de ouders bekend met blaarziekten? Komen blaarziekten bij andere familieleden voor? Zijn de ouders consanguïene? Vraag naar een stamboom. Bij lichamelijk onderzoek zijn de volgende aandachtspunten van belang: Waar zitten de blaren en/of ontvellingen en hoe zien ze eruit (bloed, pus)? Zijn de slijmvliezen ook aangedaan? Is er heesheid? Zijn er nagels en haren aanwezig (soms moeilijk te beoordelen)? Aan de hand van deze vragen kan in eerste instantie al beoordeeld worden of het kind bijvoorbeeld een infectie heeft. Vervolgens zal vaak aanvullend onder-

zoek worden afgenomen: biopten van perilaesionale en niet-aangedane huid (overweeg EM, vries) en/of bloed (eventueel DNA, antistoffen).

HET KIND MET ERYTHEMATO (SQUAMEUZE) LAESIES, CONSTITUTIONEEL ECZEEM EN VOEDSELALLERGIE

Bij kinderen met matig tot ernstig eczeem is vaak sprake van het atopiesyndroom (constitutioneel eczeem, voedselallergie, astma en hooikoorts). Een kind van 5 jaar met eczeem heeft na een maaltijd urticaria ontwikkeld. U denkt aan een voedselallergie. De vraag aan u is hoe u erachter komt of dit kind een voedselallergie heeft en welk voedingsmiddel dit mogelijk heeft veroorzaakt? U neemt een voedingsanamnese af: welke ingrediënten (en welke potentiële allergenen) bevatte de maaltijd en u vraagt naar acute (binnen 2 uur) klachten? U denkt dat het kind een pinda- of notenallergie heeft. Aanvullend onderzoek (specifiek IgE en/of huidtesten) laat sensibilisatie voor beide zien. Volgens het protocol zou u het kind een voedselprovocatie met zowel pinda als noten adviseren. Dit zijn echter twee belastende, tijdrovende en kostbare testen. Tegenwoordig is bij een deel van de kinderen een voedselprovocatietest niet meer noodzakelijk om te voorspellen of zij een pinda-allergie hebben door het bepalen van het specifiek IgE tegen Ara h 2 (een eiwit in pinda).

ECZEEM EN IMMUUNDEFICIËNTIES

Kinderen met ernstig eczeem zijn vaak klein en tener en hebben vaker infecties. Veel immunodeficiënties gaan gepaard met huidafwijkingen (zoals een dermatitis of zeldzaam een huidtumor) en recidiverende infecties. Wanneer is er verdenking op een immunodeficiëntie bij een kind met eczeem en welk aanvullend onderzoek is geïndiceerd? Een op de literatuur gebaseerd protocol

wordt gepresenteerd. Sinds kort bestaan er nieuwe ontwikkelingen voor 'sneldiagnostiek' met behulp van *next generation sequencing*.

ZELFDIAGNOSTIEK

Via de symptomencheck in het digitale Kinderhuidhuis, www.huidhuis.nl, kunnen kinderen en ouders zelf eventueel tot een diagnose van een huidziekte bij hun kind komen, leren wat de ziekte inhoudt en wat zij er zelf aan kunnen doen.

LITERATUUR

1. Hermans DJ, Beynum IM van, Vijver RJ van der, et al. *Kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt*

syndrome: a new indication for propranolol treatment. J Pediatr Hematol Oncol 2011;33:171-3.

2. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00975819. A Phase 2 Study - Clinical Trial Assessing Efficacy and Safety of the mTOR Inhibitor Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies.*

3. Graaf M de, Pasmans SG, Drooge AM van. *Associated anomalies and diagnostic approach in lumbosacral and perineal haemangiomas: Case report and review of the literature. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2013;66:e26-8.*

4. *Blarenprotocol Blarencentrum Groningen, UMC Groningen 2012.*

5. Klemans RJ, Otte D, Knol M. *The diagnostic value of specific IgE to Ara h 2 to predict peanut allergy in children is comparable to a validated and updated diagnostic prediction model. J Allergy Clin Immunol 2013;131:157-63.*

SAMENVATTING

Zorg voor kinderen met huidafwijkingen is uitdagend en inspirerend. De vragen die kinderen met huidafwijkingen en hun ouders stellen zijn avonturen die we kunnen aangaan. Aan de hand van casuïstiek wordt een aantal diagnostische middelen besproken voor professionals en ouders.

TREFWOORDEN

kinderdermatologie – diagnostiek – neonatale erythrodermie – hemangiomen – kinderhuidhuis – voedselallergie

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

Ontwikkelen van biomarkers bij cutane lymfomen

M.H. Vermeer

Afdeling dermatologie, LUMC, Leiden

*Correspondentieadres:
Prof. dr. Maarten H. Vermeer
E-mail: m.h.vermeer@lumc.nl*

Cutane lymfomen betreffen een heterogene groep tumoren die onderling sterk verschillen in reactie op therapie, klinisch beloop en prognose. De afgelopen jaren is veel moeite gestoken in het goed definiëren van de verschillende clinicopathologische entiteiten binnen de cutane lymfomen. Deze studies hebben uiteindelijk geleid tot een wereldwijd geaccepteerde classificatie voor cutane lymfomen waarmee patiënten correct gediagnosticeerd kunnen worden en gefundeerde adviezen voor optimale therapie kunnen worden gegeven.¹ Desondanks blijven er nog steeds binnen de verschillende diagnostische entiteiten tussen individuele patiënten duidelijke verschillen in prognose bestaan. Daarnaast zijn er in enkele specifieke situaties nog steeds diagnostische uitda-

gingen. Een deel van het huidige onderzoek richt zich daarom op de identificatie van biomarkers waarbij de volgende doelstellingen worden nagestreefd:

- Verbeterde diagnostiek met behulp van (nieuwe) diagnostische markers.
- Verbeterde prognostiek binnen de huidige klinische entiteiten.
- Verbeterde reactie op therapie.
- Hieronder worden deze verschillende onderzoekslijnen kort besproken.

CUTANE T-CELLYMFOMEN

Sézarysyndroom

Hoewel er internationaal erkende diagnostische criteria zijn geformuleerd voor de diagnose sézarysyndroom (SzS) blijft het diagnosticeren van deze patiënten problematisch. Meerdere, kleine, single-center studies hebben verschillende diagnostische markers beschreven die karakteristiek zouden zijn voor sézarycellen waarmee het onderscheid tussen een SzS en een erythrodermie op basis van

een andere dermatose gemaakt zou moeten kunnen worden.²⁻⁴ Deze markers zijn echter geen van allen ooit in multicenter studies gevalideerd en worden nu niet gebruikt in de diagnostiek. Wij leiden nu een Europese multicenter studie waarbij we het voorkomen van deze nieuwe markers voor tumorcellen (zowel eiwitmarkers als expressie van tumorgeassocieerde genen en genetische afwijkingen) onderzoeken bij sézarypatiënten en controlepatiënten. De eerste resultaten laten onder andere zien dat bij 79% van de sézarypatiënten genetische afwijkingen worden gevonden die leiden tot cMYC-overexpressie. Door een viertal specifieke genetische afwijkingen te combineren kan in meer dan 90% van de patiënten de diagnose worden gesteld.

Mycosis fungoides

Hoewel bij patiënten met een plaquestadium mycosis fungoides (MF) nog een zeer gunstige prognose hebben, zakt de tienjaarsverwachting bij patiënten met een tumorstadium MF naar 40%.^{5,6} Op voorhand is echter niet te voorspellen bij welke patiënten progressie van de ziekte zal plaatsvinden. Recent onderzoek laat zien dat blastaire transformatie van tumorcellen en het voorkomen van chromosomale veranderingen in 9p21, 8q24 en 1q-21-1q22 correleren met een slechtere prognose.^{7,8} Ook een kort tijdsinterval tussen het ontstaan van tumoren in de huid is geassocieerd met progressie naar tumorlokalisaties in lymfklieren en viscerale metastasen en een slechtere overleving (manuscript in voorbereiding). Het doel van deze studies is om per patiënt een gefundeerde risico-inschatting te kunnen maken zodat een behandeling op maat gegeven kan worden.

Mycosis fungoides versus sézarysyndroom

Een heet hangijzer binnen de diagnostiek van cutane lymfomen is of MF en SzS verschillende entiteiten betreffen dan wel een continuüm betreffen van dezelfde ziekte. Het recente onderzoek naar zowel genetische afwijkingen als naar immuunfenotypische markers pleit er voor dat dit toch twee verschillende ziekten zijn.^{2,8-10} Een verschil in de cel van origine van de tumorcellen wordt gesuggereerd doordat het chemokine receptorprofiel van tumorcellen bij SS overeenkomt met dat van central memory T-cellen (CCR7+, CD27+, CCR4+), terwijl tumorcellen bij MF-markers tot expressie brengen passend bij effector memory T-cellen (CCR7-, CD27-, CLA+).⁹ Gecombineerd suggereren deze studies dat MF en SzS verschillende entiteiten betreffen met potentieel verschillen in pathogenese en reactie op therapie. Op basis hiervan lijkt het vooralsnog terecht om MF en SzS apart te classificeren.

CUTANE B-CELLYMFOMEN

Grootcellige B-cellymfomen

In de huidige classificatie worden twee typen primair cutane grootcellige B-cellymfomen onderscheiden (PCLBCL). De primair cutane follikelcentrumlymfomen (PCFCL) worden gekenmerkt door een goede prognose (vijfjaarsoverleving 90%) terwijl de

primair cutane grootcellige B-cellymfomen, been-type (PCLBCL-beentype) een intermediaire prognose hebben (vijfjaarsoverleving rond de 50%).¹ Het onderscheid tussen deze twee typen B-cellymfomen werd in eerste instantie gemaakt op basis van de anatomische lokalisatie, celmorfologie en expressie van het anti-apoptotische eiwit Bcl-2 door tumorcellen.^{11,12} Hoewel in de meerderheid van de patiënten een diagnose gesteld kon worden was dit bij een minderheid van de patiënten niet goed mogelijk. Vergelijking van het genexpressieprofiel tussen PCFCL en PCLBCL-beentype bevestigden het biologische verschil tussen deze twee typen PCLBCL en identificeerde expressie van IRF4/MUM1 en FOXP1 als nieuwe diagnostische markers voor PCLBCL-beentype.¹³ Latere studies toonden aan dat tevens de expressie van IgM door tumorcellen sterk is geassocieerd met PCLBCL-beentype.¹⁴ Bij de diagnostiek van PCLBCL worden inmiddels kleuringen voor IRF4, FoxP1 en IgM routinematig toegepast. Ook studies naar translocaties en genoombrede studies toonde consistente verschillen op PCFCL en PCLBCL-beentype maar deze verschillen hebben nog geen bruikbare diagnostische markers opgeleverd.¹⁵ Een intrigerende observatie uit een van de eerste studies was dat bij de PCLBCL-beentype verlies van het p16-gen of inactiviteit van het p16-gen door promotormethylering geassocieerd was met een slechter beloop. Vervolgens werd deze bevinding in een grotere Europese studie bevestigd.^{15,16} Omgekeerd suggereren deze studies dat patiënten met een intact p16-locus mogelijk meer terughoudend behandeld kunnen worden. Dit is een nuttige observatie omdat de PCLBCL-beentypepatiënten vaak oudere patiënten betreffen waarbij de standaardbehandeling met CHOP-chemotherapie niet altijd gegeven kan worden en/of vaker gecompliceerd verloopt.

KLINISCHE TRIALS

Verschuillende nieuwe medicamenten zijn de afgelopen jaren beschikbaar gekomen voor de behandeling van cutane lymfomen, waaronder pralatrexaat, lenalidomide en histondeacetylaseremmers zoals vorinostat en romidepsin. Deze nieuwe therapieën zijn echter vaak slechts bij een deel (20-30%) van de patiënten effectief en vaak ontstaat na enige tijd resistentie tegen de behandeling die is geassocieerd met toegenomen STAT3-signalering.^{17,18} Verschuillende klinische trials zijn inmiddels opgezet om de waarde van deze nieuwe behandelingen verder te objectiveren in grotere groepen patiënten. Deze trials worden gecombineerd met onderzoek naar moleculaire markers waarmee hopelijk patiënten geïdentificeerd kunnen worden die gevoelig zijn voor deze nieuwe behandeling. Een tweede doel van deze lijn van onderzoek is proberen inzicht te krijgen in de resistentieontwikkeling van tumorcellen.

LITERATUUR

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-85.

2. Poszepczynska-Guigné E, Schiavon V, D'Incan M, et al. CD158k/KIR3DL2 is a new phenotypic marker of Sezary cells: relevance for the diagnosis and follow-up of Sezary syndrome. *J Invest Dermatol* 2004;122:820-3.
3. Vermeer MH, Doorn R van, Dijkman R, et al. Novel and highly recurrent chromosomal alterations in Sézary syndrome. *Cancer Res* 2008;68:2689-98.
4. Doorn R van, Dijkman R, Vermeer MH, et al. Aberrant expression of the tyrosine kinase receptor EphA4 and the transcription factor twist in Sézary syndrome identified by gene expression analysis. *Cancer Res* 2004;64:5578-86.
5. Doorn R van, Haselen CW van, Voorst Vader PC van, et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol* 2000;136:504-10.
6. Agar NS, Wedgworth E, Crichton S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/ Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol* 2010;28:4730-9.
7. Benner MF, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R. Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases. *Blood* 2012;119:1643-9.
8. Doorn R van, Kester MS van, Dijkman R, et al. Oncogenomic analysis of mycosis fungoides reveals major differences with Sezary syndrome. *Blood* 2009;113:127-36.
9. Campbell JJ, Clark RA, Watanabe R, Kupper TS. Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors. *Blood* 2010;116:767-71.
10. Cetinözman F, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R. Differential Expression of Programmed Death-1 (PD-1) in Sézary Syndrome and Mycosis Fungoides. *Arch Dermatol* 2012;148:1379-85.
11. Vermeer MH, Geelen FA, Haselen CW van, et al. Primary cutaneous large B-cell lymphomas of the legs. A distinct type of cutaneous B-cell lymphoma with an intermediate prognosis. Dutch Cutaneous Lymphoma Working Group. *Arch Dermatol* 1996;132:1304-8.
12. Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Jansen PM, et al. Bcl-2, Bcl-6 and CD10 expression in cutaneous B-cell lymphoma: further support for a follicle centre cell origin and differential diagnostic significance. *Br J Dermatol* 2003;149:1183-91.
13. Hoefnagel JJ, Dijkman R, Basso K, et al. Distinct types of primary cutaneous large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Blood* 2005;105:3671-8.
14. Koens L, Vermeer MH, Willemze R, Jansen PM. IgM expression on paraffin sections distinguishes primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type from primary cutaneous follicle center lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1043-8.
15. Dijkman R, Tensen CP, Jordanova ES, et al. Array-based comparative genomic hybridization analysis reveals recurrent chromosomal alterations and prognostic parameters in primary cutaneous large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:296-305.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huidarts.nl

TREFWOORDEN

prognose – cutane B-cellymfomen – mycosis fungoides – sézarysyndroom

A diagnostic algorithm for urticaria and angioedema

C. Grattan

St John's Institute of Dermatology and Norfolk & Norwich University Hospital, United Kingdom

*Correspondence:
Clive Grattan
E-mail: clive.grattan@nnuh.nhs.uk*

Interest in urticaria has gained international momentum over the last two decades as clinicians and scientists have increasingly worked towards achieving consensus on a common approach to its nomenclature, classification, assessment and management.¹

It was proposed in 2004 that the term urticaria should be used primarily to describe a disease rather than the prevailing interpretation of urticaria being a descriptive term for an eruption of wheals with or without angioedema.² The definition has been consolidated at the latest consensus meeting on urticaria in Berlin in 2012, which defined urticaria as a disease characterised by wheals, angioedema or both. The common pathogenesis for all clinical presentations of urticaria is the release of histamine and other mediators from skin mast cells or blood basophils. Although many cases still remain unexplained after evaluation, looking for an underlying cause is important since it may lead to better management of individual patients.

Just as important as recognising which patients do have urticaria is to recognise which ones do not. For instance, kinin-mediated angioedema (without wheals) may be due to hereditary or acquired angioedema or to angiotensin converting enzyme inhibitors. Patients with these conditions need to be separated from urticaria because their pathogenesis and treatment is fundamentally different. Similarly, patients with urticarial rashes as a presenting feature of an autoinflammatory syndrome (genetic or acquired) need to be distinguished because they can now be treated with interleukin-1 inhibitors that transform the clinical outlook, rectify the chronic inflammation, prevent long term complications including systemic amyloidosis, and appear to be both safe and well tolerated.

Continuous urticaria has been divided into acute or chronic disease for decades using a relatively arbitrary time point of 6 weeks. Urticaria that settles within 6 weeks is called acute. Urticaria that continues for 6 weeks or more is called chronic. Chronic urticaria has to go through an acute stage so it is only 6 weeks or more after the illness starts that it is possible to distinguish acute from chronic urticaria with confidence. The wisdom and utility of this temporal definition remains unchallenged because it appears to reflect a genuine bimodal distribution of urticaria types with different clinical behaviours, aetiology and prognosis. For instance, acute urticaria may be due to a food or drug allergy and is self-limiting once the allergen has been withdrawn whereas chronic urticaria appears never (or hardly ever) to be due to type I allergy. Mild viral infections are commonly implicated in acute urticaria but are infrequently documented before the onset of chronic urticaria. Here chronic bacterial infections, including *Helicobacter pylori*, may be more important. Non-steroidal anti-inflammatories may cause acute urticaria but aggravate chronic urticaria without causing it. By contrast, dietary pseudoallergens appear to aggravate around 30% of patients with chronic spontaneous urticaria but have not been implicated in acute urticaria. The concept of autoimmune urticaria is now generally accepted in some patients with chronic spontaneous disease but has not been looked for systematically in acute urticaria. In other words, there appears to be a clinical dichotomy between acute and chronic urticaria not only in clinical presentation but also in aetiology. However, more studies are required to examine whether these really are separate entities or represent a spectrum of one illness.

If the terms 'acute' and 'chronic' are firmly embedded in the literature, there has been a significant shift in the terminology of chronic urticaria that until recently was divided into 'idiopathic' or 'physical.' The problem with the aetiological term 'idiopathic' was that it denied the possibility of a cause being assigned for this important and relatively homogeneous group of patients. This was brought to light by the demonstration of functional

autoantibodies in patients with chronic 'idiopathic' disease that could release histamine from mast cells or basophils by binding membrane-expressed high affinity IgE receptors or receptor-bound IgE.³ This has evolved to the present day concept of autoimmune urticaria that is still being developed and defined.⁴

The term 'ordinary' urticaria was introduced to define the clinical presentation of chronic urticaria, irrespective of its aetiology,² but has now been superceded by the term 'spontaneous' urticaria. This not only translates better into different languages but also reflects the spontaneous and unpredictable eruption of the swellings. Patients identify with this characteristic and like the term. The case for abandoning 'chronic idiopathic urticaria' as a routine designation of patients with chronic spontaneous urticaria has been made by an international authorship⁵ but it is still widely used outside Europe.

The physical urticarias are mainly triggered by thermal or mechanical stimuli. Some authorities have maintained for years that cholinergic urticaria should be distinguished from other types of physical urticaria because it is primarily triggered by sweating (mainly due to a rise in core temperature) rather than local heat. Other patterns of urticaria are triggered by water contact or solar radiation. It has recently been proposed that the term 'inducible urticaria' should include all the patterns of urticaria that are not spontaneous, including the numerically frequent but often underreported problem of contact urticaria,⁵ which may be allergic or non-allergic in origin, hence simplifying the classification for the future and helping to define comparable groups for international study.

H₁ antihistamines have provided the primary pharmacological management for all types of urticaria, both spontaneous and inducible, since they were licensed from the 1950's onwards. Development of more receptor-specific and better tolerated antihistamines with less adverse effects has represented a substantial but sometimes forgotten success story of the pharmaceutical industry. Treatment of bacterial infection, including *Helicobacter pylori*, may lead to resolution of chronic spontaneous urticaria in some individuals and provides some evidence, but not proof, of causation. Avoidance of aggravating factors, such as stress, dietary pseudoallergens and non-steroidal anti-inflammatory drugs in spontaneous urticaria and external triggers in inducible urticarias can provide a useful adjunct to pharmacological treatment strategies. For the minority of patients with chronic urticaria who do not respond to H₁ antihistamines at higher than licensed doses, there is a diverse range of off-license medication that can be targeted with more or less success at different subgroups of urticaria, including the use of immunosuppressive agents for autoimmune urticaria.⁶ The emergence of anti-IgE (omalizumab)⁷ as a highly effective agent for most patients who do

not respond to other therapies has opened up a new chapter for the management of patients with the most disabling patterns of urticaria and continues to raise questions about its primary mode of action and even the central role of the mast cell.

REFERENCES

1. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline: Definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009;64: 1417-1426.
2. Grattan CEH. The urticaria spectrum: recognition of clinical patterns can help management. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:217-21.
3. Hide M, Francis DM, Grattan CEH, et al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993;328:1599-604.
4. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, et al. EAACI task-force position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy* 2013.
5. Maurer M, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, et al.

Chronic idiopathic urticaria (CIU) is no longer idiopathic: time for an update! Br J Dermatol 2012 Jul 27. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11171.x

6. Borzova E, Grattan C. Urticaria: current and future treatments. *Expert Rev Dermatol* 2007;2:317-34.
7. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(3):567-73.

SUMMARY

There is increasing international agreement on many aspects of the clinical classification, nomenclature and the understanding of disease mechanisms in urticaria. Taking a logical approach to assessing the clinical presentation, relevant investigations and response to management should help to define a common diagnostic algorithm for the benefit of patient care and research that could be used internationally.

De biologische basis van teer bij atopische eczeem

E.H. van den Bogaard, J. Schalkwijk

Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen Institute for Infection, Inflammation and Immunity, Nijmegen

Correspondentieadres:

Ellen H. van den Bogaard

E-mail: e.vandenbogaard@derma.umcn.nl

De toepassing van teer in de dermatologie werd reeds beschreven door Hippocrates, de grondlegger van de moderne geneeskunde, en de effectiviteit van teerzalf voor de behandeling van psoriasis en eczeem is alom bekend en wereldwijd geaccepteerd. Het gebruik van teerzalf echter, is in vele landen een steeds groter wordend taboe in de dermatologische praktijk. In Nederland wordt nog relatief veel teer gebruikt alhoewel de toepassing ook bij ons aan het verminderen is. De belangrijkste redenen hiervoor zijn 1) de nadelige cosmetische aspecten van teerzalf (geur en kleur), 2) de verdenking op mogelijke kankerverwekkende stoffen in teerzalf, 3) het ontbreken van kennis omtrent het werkingsmechanisme. De misvatting met betrekking tot carcinogeniciteit van medicinaal gebruikt teer werd in 2010 ontkracht door een zeer omvangrijke epidemiologische studie door Roelofzen

et al. Bij meer dan 13.000 patiënten die met koolteerzalf behandeld waren, werd geen verhoogd risico gevonden op het ontwikkelen van huidkanker of andere kankersoorten.¹ Het onbekende werkingsmechanisme van koolteer, waardoor er van wetenschappelijke en farmacologische kant weinig belangstelling was, is nu door ons opgehelderd. De therapeutische werking bij atopisch eczeem verloopt via activatie van de zogenaamde arylkoolwaterstofreceptor, wat leidt tot een verbeterde huidbarrièrefunctie.²

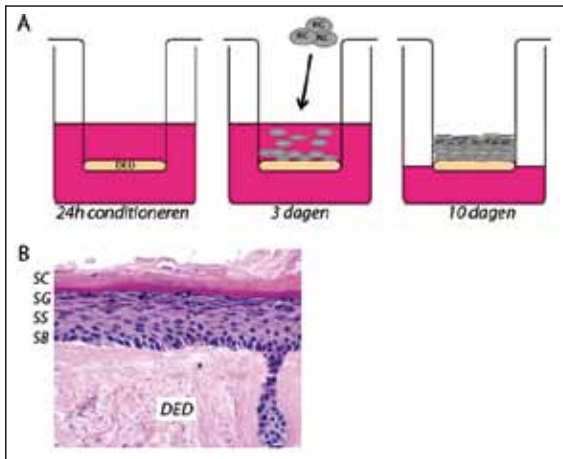
VERMINDERDE HUIDBARRIÈRE BIJ ECZEEM

De huid zorgt voor een fysieke en chemische barrière zodat blootstelling aan stoffen uit onze omgeving wordt beperkt. Bij patiënten met atopisch eczeem is aangetoond dat zij vaker dan gezonde personen een mutatie in het filaggrinegen hebben wat leidt tot een verminderde eiwitproductie. Het filaggrine-eiwit maakt deel uit van het *stratum granulosum* in de epidermis en een gebrek hieraan leidt tot verhoogd transepidermaal waterverlies, wat een indicatie is voor een verminderde huidbarrière.³ De associatie van een slechte barrière met een verhoogd risico op het ontwikkelen van eczeem

heeft tot het inzicht geleid dat eczeem misschien te behandelen is met geneesmiddelen die de aanmaak van huidbarrière-eiwitten stimuleren.⁴

KOOLTEER VERSTERKT DE AANMAAK VAN HUIDBARRIÈRE-EIWITTEN

Gebruikmakend van gekweekte humane huidcellen van gezonde vrijwilligers en eczeempatiënten in zogenoemde 3D-huidmodellen (figuur 1) werden de effecten van koolteer onderzocht. Wij vonden dat de aanmaak van belangrijke huidbarrière-eiwitten in deze huidmodellen versterkt is onder invloed van koolteer. Dit effect was ook zichtbaar in cellen afkomstig van eczeempatiënten met een filaggrinenuitmutatie.² Het gebrek aan filaggrine-eiwit, en de daarmee samenhangende verslechterde huidbarrière veroorzaakt door de mutatie, kan dus verholpen worden met koolteertherapie. Echter, ook eczeempatiënten zonder een dergelijke mutatie profiteren van koolteertherapie. De chronische ontsteking leidt namelijk ook tot een vermindering van andere barrière eiwitten, zoals loricrine en involucrine in het stratum granulosum. De aanwezigheid van deze eiwitten was na drie dagen van koolteerbehandeling zeer sterk toegenomen in lesionale huid van eczeempatiënten. Na zeven dagen van koolteertherapie was de eiwitexpressie gelijk aan die in normale gezonde huid.²



Figuur 1: De ontwikkeling van een 3D-huidmodel verloopt via verschillende fasen. (A) Humane dermis die vrijgemaakt is van epidermis en celresten (de-epidermised dermis, DED) wordt met kweekmedium geconditioneerd. Daarna worden humane keratinocyten (KC) op deze dermis gezaaid en gedurende drie dagen onder het vloeistofniveau gekweekt. Door het vloeistofniveau te verlagen wordt het huidmodel gedurende tien dagen aan de lucht blootgesteld waardoor er een meerlagig epitheel gevormd wordt. De grootte van een dergelijk huidmodel is acht millimeter in doorsnede. (B) Microscopische opname van een 3D-huidmodel gekleurd met heamtoxyline/eosine. Alle lagen van een normale epidermis zijn aanwezig in ons huidmodel: stratum basale (SB), stratum spinosum (SS), stratum granulosum (SG) en stratum corneum (SC).

ARYLKOOLWATERSTOFRECEPTOR ALS THERAPEUTISCHE TARGET IN DE HUID

Het effect van koolteer op de aanmaak van huidbarrière-eiwitten verloopt via de arylkoolwaterstofreceptor. Deze cytoplasmatische receptor veroorzaakt een scala aan reacties in de cel. Deze reacties zijn vaak nuttig en werken ontgiftend, maar bepaalde stoffen, zoals het zeer giftige dioxine, zijn schadelijk en veroorzaken chlooracne bij de mens en tumoren in proefdieren.⁵ Hierdoor worden agonisten van deze receptor uitgesloten door de farmaceutische industrie voor medicijnontwikkeling. Een dergelijk receptormechanisme is te verklaren door het sleutel-slotprincipe. De receptor is het slot dat geopend kan worden door een sleutel, in dit geval koolteer. Zodra een sleutel het slot openmaakt gaat de deur open die tot vele wegen kan leiden. De arylkoolwaterstofreceptor is een slot waarop verschillende sleutels passen die elk de deur open zetten, maar iedere sleutel leidt naar een andere weg. Daarom kan activatie van deze receptor door bepaalde chemische verbindingen leiden tot gezondheidsrisico's, terwijl de binding van koolteer aan exact dezelfde receptor een therapeutisch effect heeft.

DEMPING VAN DE ONTSTEKINGSREACTIE DOOR KOOLTEER

Huidcellen zorgen niet alleen voor een goede barrière tegen de buitenwereld, maar zijn ook zeer belangrijk bij de ontstekingsreactie door de productie van chemokines, die immuuncellen aantrekken. Deze immuuncellen veroorzaken bij eczeempatiënten ontsteking, activatie van de epidermis en intense jeuk.⁶ Naast de effecten van koolteer op de aanmaak van barrière-eiwitten, bleek de productie van bepaalde chemokines zeer sterk verlaagd te zijn na toediening van koolteer.² Teerzalf werkt dus op beide fronten: door de verbeterde huidbarrière daalt de mogelijke blootstelling aan stoffen van buitenaf die ontsteking veroorzaken, en de ontsteking zelf wordt geremd doordat er minder immuuncellen aangetrokken worden. De vicieuze cirkel van chronische ontsteking is hiermee verbroken waarna herstel kan optreden.

CONCLUSIE EN TOEKOMSPERSPECTIEVEN

Door recente grote studies die geen enkel verband tonen tussen het dermatologisch gebruik van teer en kanker, en door de ontdekking van het moleculaire werkingsmechanisme, hopen we teerzalf te rehabiliteren in de dermatologische praktijk. De cosmetische bezwaren van teerzalf blijven echter bestaan, waardoor patiënten en artsen mogelijk andere therapieën verkiezen. Daarom richt ons toekomstig onderzoek zich op het identificeren van de werkzame stoffen in koolteer, en biedt daarmee uitzicht op meer specifieke, veilige en cosmetisch acceptabele behandelingen voor chronische huid-aandoeningen zoals eczeem.

LITERATUUR

1. Roelofzen JH, et al. No increased risk of cancer after coal tar treatment in patients with psoriasis or eczema. *J Invest Dermatol* 2010;130(4):953.
2. Bogaard EH van den, et al. Coal tar causes AHR-dependent skin barrier repair in atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2013;123(2):917-27.
3. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011;365(14):1315.
4. Brown SJ, et al. Intragenic copy number variation within filaggrin contributes to the risk of atopic dermatitis with a dose-dependent effect. *J Invest Dermatol* 2012;132(1):98. *Ref Type: Journal*
5. Yeager RL, et al. Introducing the "TCDD-inducible AhR-Nrf2 gene battery". *Toxicol Sci* 2009;111(2):238.
6. Amerio P, et al. Eotaxins and CCR3 receptor in inflammatory and allergic skin diseases: therapeutic implications. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2003;2(1):81.

Diagnostiek van pinda-allergie bij kinderen

R.J.B. Klemans^{1*}, D. Otte^{2*}, M. Knol³, E.F. Knol⁴, Y. Meijer⁵, F.H.J. Gmelig-Meyling⁶,
C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen⁷, A.C. Knulst⁷, S.G.M.A. Pasmans^{5,7}

1. Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie en Allergologie, UMC Utrecht
 2. Basisarts, afdeling Dermatologie en Allergologie, UMC Utrecht
 3. Epidemioloog, Julius Center for Health Sciences and Primary Care en Centrum Infectiebestrijding, RIVM
 4. Wetenschappelijk stafid, afdeling Dermatologie en Allergologie, UMC Utrecht
 5. Afdeling Kinderlongziekten en Centrum voor Kinderallergologie, Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMC Utrecht
 6. Immunoloog, afdeling Immunologie, UMC Utrecht
 7. Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Allergologie, UMC Utrecht
- * Deze auteurs hebben gelijkelijk bijgedragen aan deze publicatie.

Correspondentieadres:
Rob J.B. Klemans
E-mail: R.J.B.Klemans-3@umcutrecht.nl

ACHTERGROND

De diagnostische waarde van specifiek-IgE (sIgE) en de huidpriktest is suboptimaal om pinda-allergie te diagnosticeren. De gouden standaard, de dubbelblinde, placebogecontroleerde voedselprovocatie, heeft echter veel nadelen. Een veelbelovend diagnostisch predictiemodel voor pinda-allergie is recent gepubliceerd in een kinderopopulatie.¹ Dit model bevat zes klinische predictoren: geslacht, leeftijd, anamnese, huidpriktest, sIgE tegen pinda-extract en totaal-IgE-sIgE. Het doel

van onze studie was om dit model te valideren in onze kinderopopulatie.² Daarnaast wilden we analyseren of de diagnostische waarde van het model kon worden verhoogd door het model te updaten met sIgE tegen Ara h 1, 2, 3 en 8. Ook hebben we de diagnostische waarde van het geüpdate model vergeleken met een model bestaande uit alleen sIgE tegen deze pindaspecifieke componenten en pindaextract.

METHODE

Het recent gepubliceerde model bestond uit een logistische regressieformule. Deze formule werd toegepast op onze kinderopopulatie waarvan alle kinderen een voedselprovocatie hadden ondergaan om pinda-allergie aan te tonen of uit te sluiten. Op deze manier werd voor elk kind de kans op pinda-allergie berekend (een getal tussen 0 en 1). Validatie werd uitgevoerd door discriminatie en calibratie. Bij discriminatie werden de berekende kansen geanalyseerd met een *area under the curve* (AUC). Calibratie vergelijkt de voorspelde kansen met het daadwerkelijk aantal pindagediagnosticeerde patiënten en werd berekend door de Hosmer-Lemeshowtest en een calibratieplot. De diagnostische waarde van het geüpdate model en het model bestaande uit alleen sIgE-bepalingen, die werden gebouwd met een multivariate logistische regressieanalyse, werd op dezelfde manier berekend.

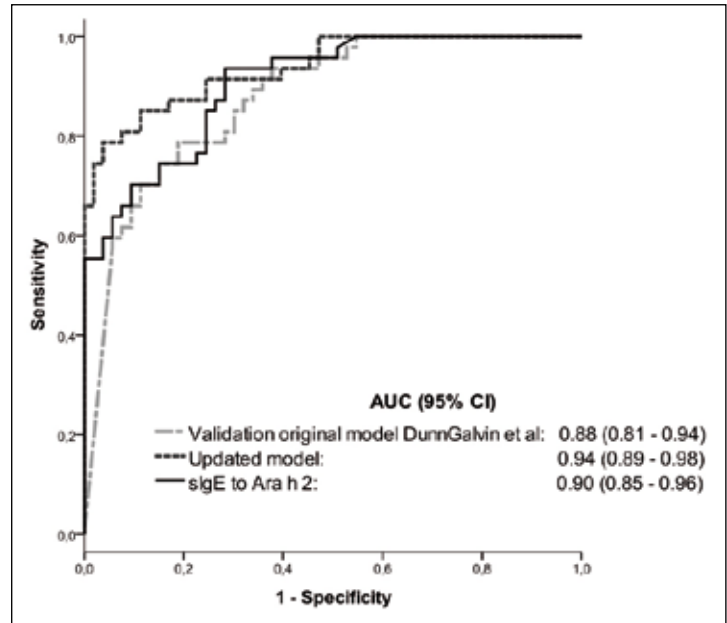
RESULTATEN

Validatie van het model in honderd patiënten liet een goede discriminatie zien (AUC 0,88, figuur 1)

maar slechte calibratie (Hosmer-Lemeshowtest; $P = < .001$). Bij het updaten van het model werden alle variabelen van het originele model samen met sIgE tegen Ara h 1, 2, 3 en 8 als kandidaatpredictoren geanalyseerd. Dit resulteerde in een model met vier predictoren: geslacht, huidpriktest, sIgE tegen pinda-extract en totaal-IgE-sIgE. Leeftijd, anamnese en sIgE tegen Ara h 1, 2, 3 en 8 leverden dus geen significante toevoeging aan de AUC-waarde van het geüpdate model (0,94). Indien alleen sIgE tegen Ara h 1, 2, 3, 8 en pinda-extract als kandidaatpredictoren werden geanalyseerd leverde dit een model op met alleen sIgE tegen Ara h 2 met een AUC van 0,90. Voor zowel het geüpdate model als sIgE tegen Ara h 2 konden afkapwaarden worden berekend met een 100% positief en negatief voorspellende waarde. Met beide methoden kon op deze manier meer dan 50% van de provocaties met 100% zekerheid worden voorspeld (50% met het geüpdate model, 50% met Ara h 2).

CONCLUSIE

Het gevalideerde model heeft een goede discriminatie maar slechte calibratie. sIgE tegen Ara h 2 heeft een bijna vergelijkbare diagnostische waarde als een geüpdate diagnostisch predictiemodel bestaande uit vier predictoren. Met beide methoden kan meer dan 50% van de provocaties met 100% zekerheid worden voorspeld.



Figuur 1.

LITERATUUR

1. Dunn Galvin A, Daly D, Cullinane C, et al. Highly accurate prediction of food challenge outcome using routinely available clinical data. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):633-9
2. Klemans RJ, Otte D, Knol M, et al. The diagnostic value of specific IgE to Ara h 2 to predict peanut allergy in children is comparable to a validated and updated diagnostic prediction model. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(1):157-63.

Enquête: cellulitis en erysipelas van de onderste extremiteiten

K.D. Quint

Dermatoloog in opleiding, afdeling Huidziekten, LUMC, Leiden

*Correspondentieadres:
Dr. K.D. Quint
E-mail: K.D.Quint@lumc.nl*

De nieuwe richtlijn *Cellulitis en erysipelas van de onderste extremiteiten* is onlangs aangeboden aan de leden van de NVDV. De richtlijn is tot stand gekomen door knelpunten te inventariseren en om te zetten naar uitgangsvragen, die de basis vormen van de richtlijn.

Voorafgaande aan de voordrachten over deze nieuwe richtlijn zal een korte enquête worden gehouden over enkele uitgangsvragen van de nieuwe richtlijn. Hierbij zal worden gevraagd naar de opinie van het publiek. Deze opinie omvat de huidige werkwijze van de dermatoloog in zijn/haar praktijk. Mede door de spaarzame evidence voor enkele uitgangsvragen is de huidige werkwijze van de dermatoloog belangrijk voor de vorming van de nieuwe richtlijn.

De volgende uitgangsvragen zijn geformuleerd:

- Wat zijn de risicofactoren/predisponerende factoren op het ontstaan van een cellulitis en/of erysipelas?

- Is er een relatie tussen de aanwezigheid van een primair lymfatische afvloedstoornis en een verhoogd risico op het ontstaan van cellulitis en/of erysipelas?
- Welke waarde heeft laboratoriumonderzoek bij het stellen van de diagnose cellulitis en/of erysipelas?
- Welke waarde hebben een kweek van de porte d'entree, een aspiraaf of een huidbiopt bij patiënten met een afwijkend beloop van de cellulitis en/of erysipelas bij het stellen van de diagnose en bij het instellen van de initiële therapie?
- Wat zijn voorspellers voor een ernstig beloop van cellulitis en/of erysipelas?
- Wat is de waarde van compressietherapie bij recidiverende of acute erysipelas?
- Welke antibiotica hebben de voorkeur, wanneer geeft men antibiotica intraveneus en hoe lang gaat men daarmee door?
- Wat is de beste antibiotische behandeling van recidiverende erysipelas?
- Welke diagnostische interventies zijn er nodig om een fasciitis necroticans te kunnen uitsluiten?

Introductie richtlijn Cellulitis en erysipelas van de onderste extremiteiten

A.P.M. Lavrijsen

Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum

Correspondentieadres:

Dr. A.P.M. Lavrijsen

E-mail: a.p.m.lavrijsen@lumc.nl

Cellulitis en erysipelas zijn diepe, via de lymfebanen voortschrijdende bacteriële ontstekingen van de huid en subcutis, die veelal gepaard gaan met koorts, pijn en algehele malaise. Er worden in de literatuur verschillende definities gehanteerd. Daarnaast wordt ook in veel studies geen onderscheid gemaakt tussen deze aandoeningen en hebben de uitkomsten betrekking op beide aandoeningen, maar er zijn ook studies waar dit onderscheid wel wordt aangehouden. In de richtlijn *Cellulitis en erysipelas van de onderste extremiteiten* worden de volgende definities gebruikt. *Cellulitis* is een acute, subacute of chronische ontsteking van onderhuids vet- en bindweefsel, hoofdzakelijk veroorzaakt door bacteriën. *Erysipelas* (belroos, wondroos) is een acute bacteriële infectie van de dermis en de oppervlakkig gelegen subcutis met oppervlakkige lymfevaatjes, veroorzaakt door streptokokken, maar niet altijd als zodanig aantoonbaar. Klinisch zou de scherpe begrenzing van het erytheem duiden op erysipelas, maar het onderscheid met cellulitis kan lastig zijn. Omdat erysipelas en cellulitis veel overlap in de pathofysiologie en behandeling vertonen en een diagnostisch criterium voor

het onderscheid tussen beide beelden ontbreekt, is ervoor gekozen erysipelas te beschouwen als een specifieke vorm van cellulitis. De richtlijn beperkt zich op pragmatische gronden tot cellulitis en erysipelas van de onderste extremiteiten.

EPIDEMIOLOGIE

Cellulitis en erysipelas worden vaak gezien in de huisartsenpraktijk; de incidentie wordt geschat op respectievelijk 19 en 3 per 1000 patiënten per jaar.¹ In 2006 publiceerden Goettsch et al. Nederlandse gegevens waaruit bleek dat in 2001 bij naar schatting 28.000 patiënten de diagnose cellulitis of erysipelas van de benen werd gesteld. Slechts 10% (2200) was gehospitaliseerd.² De totale kosten voor de gezondheidszorg of behandeling bedroegen ongeveer 17 miljoen euro in dat jaar en waren voor een groot deel het gevolg van ziekenhuisopnamen. In Vlaanderen werden epidemiologische gegevens bestudeerd over de periode 1994-2004. Daaruit kwam naar voren dat de incidentie van alleen erysipelas ligt rond de 2,5 per 1000 personen per jaar (0,24%) is en dat het meer voorkomt bij mensen op hogere leeftijd.³ Erysipelas komt vaker voor in de zomer dan in de winter.

ETIOLOGIE / PATHOGENESE

Wat betreft de pathogenese bestaat er veel overlap tussen cellulitis en erysipelas. Cellulitis wordt meestal veroorzaakt door een infec-



Figuur 1. Cellulitis van het onderbeen: onscherpe begrenzing van erytheem met onderliggende secundair geïnfecteerde huidaandoening.

tie met *S. aureus*, inclusief MRSA, minder vaak door hemolytische streptokokken.⁴ In Nederland komt cellulitis door MRSA nog weinig voor, maar bij reizigers uit de VS (bijvoorbeeld een uitbraak van huidinfecties binnen een sportteam) dient hiermee rekening gehouden te worden.

Erysipelas wordt veroorzaakt door een infectie met groep A-streptokok (*Streptococcus pyogenes*) maar β -hemolytische streptokokken van andere lancefieldgroepen kunnen de infectie ook veroorzaken. De streptokokken zijn in de lymfevaten terug te vinden en zijn daar doorgedrongen door een wondje. Bij erysipelas kunnen de oppervlakkige lymfevaten oblitereren, waardoor chronisch lymfoedeem ontstaat en de infectie gemakkelijk recidiveert.

Cellulitis en erysipelas ontstaan doorgaans vanuit een (onopgemerkt) huiddefect. De porte d'entrée kan een ulcus zijn, maar ook een onopvallende laesie zoals een insectenbeet of tinea pedis. De heftige verschijnselen bij erysipelas zijn toe te schrijven aan de toxinen die vrijkomen van de β -hemolytische streptokokken. De toxinen die stafylokken uitscheiden zijn over het algemeen minder toxisch en geven daarom ook een minder heftig beeld.

KLINISCH BEELD

De meest voorkomende lokalisatie van cellulitis en erysipelas zijn de onderste extremiteiten (in 85% van de gevallen), maar zeer zelden zijn beide benen aangedaan. Vaak is het moeilijk om te differentiëren tussen de klinische verschijnselen van cellulitis en erysipelas. Daarnaast is de differentiële diagnose uitgebreid en bevat vele dermatologische aandoeningen. Kennis van deze differentiële diagnose is essentieel bij de beoordeling van patiënten met een klinisch beeld verdacht voor cellulitis of erysipelas ter plaatse van de onderste extremiteiten.^{5,6} Cellulitis kenmerkt zich door een in de huid voortschrijdend pijnlijk oedemateus erytheem, zij het

minder goed zichtbaar, meer vlekkelig en minder scherp begrensd dan bij erysipelas. Cellulitis ontstaat vaak geleidelijk en gaat gepaard met koorts. Het gaat meestal uit van een lokaal huidletsel, onderliggende huidaandoening, ulcus of operatiewond, en wordt het meest gezien aan de benen, armen, of vanuit een operatielitteken (figuur 1). Een bijkomende lymfangitis en regionale lymfeklierzwellings zijn niet ongewoon. Erysipelas kenmerkt zich door een scherp begrensd voortschrijdend oedemateus erytheem, dat bij palpatie pijnlijk is en warm, en geïndureerd (een 'voelbare rand') aanvoelt (figuur 2). Het erytheem van de huid kan soms een tot twee weken blijven bestaan, ondanks behandeling. De aandoening kan in alle huidgebieden ontstaan, maar het meest aan de benen, armen en het gezicht, of vanuit een operatielitteken. Bij heftige infecties zijn soms vochtge vulde, geel doorschemerende blaren (erysipelas bullosa), oppervlakkige hematomen en dermale necrose aanwezig. Karakteristiek zijn ook de pijnlijk en gezwollen regionale lymfeklieren, en vervelling van de huid in het latere beloop. De porte d'entrée kan onmerkbaar klein zijn, zoals een schimmelinfectie tussen de tenen, een splinter, of beschadiging aan de neus of lip bij een verkoudheid. Erysipelas begint vaak met een koude rilling gevolgd door hoge koorts (> 39 °C), algemene malaise, hoofdpijn, misselijkheid en braken. De koorts kan een onregelmatig beloop tonen. Is het beeld minder klassiek (onscherpe roodheid, minder heftig ziektebeeld) dan moet men bedacht zijn op andere verwekkers zoals *S. aureus* en *H. influenzae*, en is er waarschijnlijk sprake van cellulitis.

RISICOFACTOREN

Wat zijn de risicofactoren voor het ontstaan van cellulitis en erysipelas?

Pre-existente verminderde lymfafvloed, verminderde arteriële en veneuze circulatie, saphenectomie, in

combinatie met: aandoeningen waarbij de huidbarrière is verstoord die gemakkelijk een porte d' entree vormen voor de aanwezige streptokokken en stafylokokken (zoals eczeem, intertrigo, dermatomycose, ulceraties en trauma) werden geïdentificeerd als lokale risicofactoren. De enige systemische risicofactor is overgewicht. In de studies die aan de selectiecriteria voldeden werden de hoogste odds ratio's gevonden bij pre-existente verminderde lymfafvloed (odds ratio's tussen 19,1 [1,1-331] en 71,2 [5,6-90,8]) en een pre-existente huidlesie (odds ratio's tussen 11,8 [2,5-56,3] en 23,8 [10,7-52,5]).⁷⁻¹¹

Dit resulteert in de aanbeveling om bij patiënten met lymfoedeem met een verstoorde huidbarrière deze te behandelen.

Is er een relatie tussen de aanwezigheid van een primair lymfatische afvloedstoornis en een verhoogd risico op het ontstaan van cellulitis en erysipelas?

De laatste jaren is steeds meer inzicht gekomen dat bij erysipelas aan de benen bij een patiëntengroep zonder risicofactoren een etiologische rol moet worden toegekend aan een primaire lymfafvloedstoornis die door de infectie klinisch manifest wordt.

Stoberl was in 1997 een van de eersten die veronderstelde dat erysipelas niet alleen leidt tot secundaire lymfafvloedstoornis, maar dat er een initiële voorafgaande afvloedstoornis voor predisponeert.¹² Vanuit de lymfologie wordt steeds meer bekend dat lymfoedeem een resultante is van een onvoldoende lymfetransportcapaciteit; enerzijds door een overload aan interstitieel vocht bij een normaal lymf-systeem en anderzijds een normaal vocht aanbod bij een onvoldoende werkend lymfesysteem.^{13,14} Om te zien of erysipelas een uiting kan zijn van een primair gecompenseerde, aangeboren afvloedstoornis verrichtten Damstra et al. in een prospectieve studie kwantitatief scintigrafisch onderzoek aan beide benen bij veertig patiënten met één episode van erysipelas aan één been. Daarbij vonden zij 83% lymf-afvloedstoornissen aan de zijde met erysipelas en 79% lymf-afvloedstoornissen aan de 'gezonde' zijde op grond van verlaagde uptakewaarden (< 15-20%) in de liezen ten opzicht van de normale populatie (uptake > 20%).¹⁵ Ofschoon er geen controlegroep was van scintigrafisch aangetoonde lymf-afvloedstoornissen bij mensen met 'normale benen', duiden deze onderzoekresultaten erop dat bij patiënten met erysipelas al een gegeneraliseerde primaire lymf-afvloedstoornis aanwezig is voordat de infectie zich openbaart. Deze getallen komen overeen met onderzoeken van Soo et al. die een kwalitatieve lymfscintigrafie methode gebruikten.¹⁶

Deze bevindingen geven steun aan de aanbeveling om het oedeem te bestrijden door middel van compressie, ongeacht de discussie over oorzaak en gevolg.

Risicofactoren voor een ernstiger verloop van cellulitis en erysipelas

Comorbiditeit, zoals diabetes, nier- en leverfunctiestoornissen, obesitas en granulopenie werden geïdentificeerd als risicofactoren voor een ernstiger beloop. Ook patiënten met hart- en longpro-



Figuur 2. Erysipelas van het linkeronderbeen: scherpe begrenzing van erytheem met oedemateuze zwelling van het aangedane been.

blemen, bij wie de vitale organen worden belast door de infectie, lopen een verhoogd risico.¹⁷⁻²⁰ Risicofactoren voor een ernstiger verloop van cellulitis en erysipelas in de vorm van meer lokale uitbreiding zijn oudere leeftijd, obesitas, langer durende symptomen voor opname, langer durende koorts, langer durende leukocytose en slechtere respons op antibiotica.²¹

Bij de afweging de patiënt thuis te behandelen of in het ziekenhuis spelen al deze factoren een rol. Het is van belang dit bijtijds te onderkennen en deze patiënten in de thuissituatie goed te instrueren en contact op te (laten) nemen bij verergering van het klinische beeld of indien inname van antibiotica niet lukt.

DIAGNOSTIEK

De diagnose cellulitis en/of erysipelas geschiedt op basis van het klinische beeld. Alleen wanneer het klinisch beeld wordt gekenmerkt door een acuut begin, scherp begrensde roodheid met voelbare rand die progressief is en gepaard gaat met hoge koorts, noemen we het erysipelas; in alle andere gevallen spreken we van cellulitis. Onderzoeken waarin de diagnostische waarde van klinische bevindingen zijn onderzocht zijn niet beschikbaar.

Laboratoriumonderzoek

Bij een ongecompliceerde cellulitis en erysipelas heeft laboratoriumonderzoek geen aanvullende diagnostische waarde. Bij een gecompliceerde infectie (bijvoorbeeld met een ernstig of afwijkend

beloop) wordt oriënterend laboratoriumonderzoek wel aangeraden (ten behoeve van de inschatting van de ernst en de follow-up). Standaard serologisch onderzoek (AST, anti-DNAse B, anti-hyaluronidase of streptozyme antilichaambepaling) wordt niet aanbevolen. Het duurt twee weken voordat een titerstijging kan worden waargenomen. De klinische relevantie beperkt zich tot die situaties waarbij het achteraf van belang is of er sprake is geweest van een streptokokkeninfectie. Voor de behandeling heeft het geen consequenties.

Microbiologisch onderzoek

Over het algemeen is er geen reden om bij cellulitis of erysipelas kweken af te nemen. Enerzijds omdat kweken relatief weinig oplevert, anderzijds omdat het geen invloed heeft op de behandeling. Er zijn echter situaties waarbij een kweek wel toegevoegde waarde heeft. Het gaat dan in eerste instantie om het aantonen van speciale verwekkers. Hieraan moet men denken bij recent bezoek aan de (sub)tropen (bijvoorbeeld leishmaniasis, difterie ulcus, buruli ulcus) of cellulitis die gekoppeld is aan specifieke omstandigheden of beroepsuitoefening waarbij dan zeldzame verwekkers in beeld komen, zoals *Vibrio vulnificus*, *Aeromonas hydrophila* (verwonding en contact met oppervlaktewater, maar ook beschreven in Nederland na bereiden van paling) of *Erysipelothrix rhusiopathiae*. Ook bij bepaalde gastheerfactoren kan het verstandig zijn om voor de aanvang van de therapie kweken af te nemen. Het gaat hierbij met name om ernstig zieke patiënten met bijkomende aandoeningen die het beloop ongunstig beïnvloeden, zoals diabetes mellitus, alcoholische levercirrose, perifere vaatlijden en vooral bij immuungecompromitteerde patiënten (bijvoorbeeld granulopenie na chemotherapie, hiv/aids, patiënten die middelen gebruiken zoals methotrexaat, prednison of biologicals). Dat geldt des te meer als de antibiotica na twee tot drie dagen niet aanslaan. Dan moet wel eerst worden nagegaan of de patiënt de medicatie heeft ingenomen, of het middel ook in de darmen is opgenomen en of het middel het doelorgaan heeft bereikt. Indien dit het geval is, kunnen zowel gast als gastheerfactoren een rol spelen bij het niet aanslaan van de therapie. Wat betreft de gast moet men denken aan ongevoeligheid voor het antibioticum, met name MRSA (korter dan twee maanden geleden langer dan 24 uur in een buitenlands ziekenhuis geweest, contact met levende varkens of vleeskalveren). Wat betreft de gastheer moet men vooral alert zijn op de hierboven genoemde risicofactoren. Als een kweek wordt afgenomen heeft men de keuze tussen een swab van de porte d'entree, of een biopt/aspiraaf van de laesie. Een swab van de porte d'entree is eigenlijk alleen zinvol als het om een ulcus gaat.²²⁻²⁴ Bij andere lokalisaties zoals ragaden tussen de tenen of intertrigo is er vaak te veel contaminatie van commensale flora. Daarnaast heeft een swab het nadeel dat er vaak geen grampreparaat wordt gemaakt en dat er geen anaërobe kweek mogelijk is. Die nadelen heeft een aspiraaf of biopt niet. Een aspiraaf of biopt wordt dan bij voorkeur uit de rand van de laesie afgenomen.^{22,25}

THERAPIE

Cellulitis en erysipelas worden altijd behandeld met antibiotica (zie bijdrage J. van Dissel op pagina 164). Daarnaast wordt adequate pijnstilling gegeven. Bij ernstige infecties die ziekenhuisopname vereisen, is het belangrijk de patiënt voldoende te hydreren, eventueel met infusie. Om het erytheem te kunnen vervolgen kan men op regelmatige tijdstippen de grenzen aftekenen. Daarnaast is een goede behandeling van de porte d'entree en predisponerende factoren noodzakelijk.

Compressietherapie

Het is de ervaring van veel dermatologen dat ambulante compressietherapie bij zwelling in de acute fase van cellulitis of erysipelas de pijn verlicht, de genezing bespoedigt en recidivering van cellulitis of erysipelas kan voorkomen. Het bewijs over de effectiviteit voor compressietherapie in de acute fase is echter onvoldoende om hierop krachtige aanbevelingen te kunnen doen. Vanuit andere disciplines, zoals de chirurgie en de interne geneeskunde, vindt gewoonlijk alleen behandeling met antibiotica plaats. Als er oedeem blijft bestaan, is iedereen het er over eens dat dit adequaat moet worden bestreden. In ieder geval geldt dit voor patiënten die enkele weken na cellulitis of erysipelas nog steeds tekenen van oedeem vertonen. Als het oedeem is verdwenen en ook zonder kous wegblijft, hoeft de therapeutische elastische kous niet meer te worden gedragen.

Recidiverende cellulitis en erysipelas

Recidieven ontstaan bij ongeveer 11-46% van de patiënten met erysipelas en cellulitis.²⁶⁻²⁸ Dit betreft waarschijnlijk voor een groot deel geselecteerde populaties. In de dagelijkse praktijk van de eerste lijn zal het aantal recidieven lager zijn.

Er is geen bewijs dat antibioticaprofylaxe in een ongeselecteerde populatie van patiënten met een binnen enkele jaren recidiverende cellulitis of erysipelas zinvol is. Dat neemt niet weg dat er mogelijk patiënten zijn bij wie dit wel zinvol is. Dat zou met name gelden voor patiënten met veneuze insufficiëntie, lymfoedeem en bij frequente recidivering. (zie voor advies antibiotica profylaxe de bijdrage van J. van Dissel).

Ook is er geen bewijs voor de effectiviteit van compressietherapie ter preventie van een recidief infectie. Daarentegen wordt de theoretische opbouw van deze behandeling sterker.^{15,16} Bij recidiverende infecties is het beleid gericht op het voorkomen van een recidief. Hiertoe probeert men kolonisatie met het etiologisch micro-organisme terug te dringen door optimale huidverzorging en huiddesinfectie, een eventueel aanwezige verstoorde huidbarrière (ulcus, intertrigo, ragaden) op te heffen en achterliggende factoren, zoals lymfoedeem, veneuze insufficiëntie te behandelen met compressie door middel van een therapeutische elastische kous.

BESCHOUWING

Deze richtlijn legt vele lacunes bloot wat betreft de evidence voor de dagelijkse praktijkvoering van de dermatoloog bij de behandeling van cellulitis en erysipelas.

Hierop vormt het onderdeel antibacteriële behandeling van cellulitis en erysipelas een uitzondering. Er zijn meerdere goed opgezette studies aanwezig waarin de antibacteriële behandelingen van cellulitis en erysipelas zijn onderzocht. Opmerkelijk hierbij is dat de aangetoonde evidence uit deze studies vaak weinig klinisch relevant is en weinig consequenties heeft voor de dagelijkse praktijk. Huid- en wekdeleninfecties zijn namelijk de gebruikelijke infectiehaarden om nieuwe antibiotica te onderzoeken in registratiestudies. Dit zijn meestal zogenoemde *non-inferiority* studies. In de praktijk is het nog steeds zo dat als men zeker is van de diagnose erysipelas er dan kan worden volstaan met penicilline. De streptokok is daar onverminderd gevoelig voor. Bij cellulitis is flucloxacilline het meest aangewezen antibioticum.

Deze hierboven beschreven discrepantie sluit aan bij de stelling van Tonelli die in *The limits of evidence-based medicine* stelt dat “kennis vergaard uit medische onderzoeken niet een direct antwoord geeft op de primaire medische vraag wat het beste is voor de betrokken patiënt”.²⁹

Richtlijnen zoals deze kunnen bijdrage tot vermindering van variatie in medisch handelen tussen specialisten door het opstellen van werkafspraken, ook al zijn deze slechts gebaseerd op lage graad van evidence of *expert opinion*.³⁰ Het toepassen van ambulante compressie na de acute fase en ter voorkoming van een recidief cellulitis en erysipelas van de onderste extremiteiten behoort tot de werkwijze van de dermatoloog maar niet tot die van de internist, chirurg en huisarts. Helaas lopen we wat betreft ambulante compressietherapie aan tegen een storend gebrek aan evidence. In deze richtlijn zijn afspraken vastgelegd tussen de eerste en de tweede lijn over wanneer verwijzing naar de tweede lijn is geïndiceerd. Dit is in het geval van een ernstig zieke patiënt met een verminderde weerstand of spoedverwijzing naar een chirurg bij het vermoeden van necrotiserende fasciitis en bij onvoldoende reactie na twee tot drie dagen op antimicrobiële behandeling. Eveneens bij frequente recidieven (≥ 2 per jaar) ondanks preventieve behandeling. Tevens wordt aanbevolen om bij persisterend oedeem na vier tot zes weken (arbitraire periode) ambulante compressietherapie toe te passen, totdat het oedeem verdwenen is en daarna in de oedeemvrije fase een therapeutische elastische kous (TEK) te dragen.

LITERATUUR

1. Wielink G, Koning S, Oosterhout RM, et al. NHG-Standaard Bacteriële huidinfecties (Eerste herziening). *Huisarts Wet* 2007;50:426-44.
2. Goettsch W, Bouwes Bavinck J, Herings R. Burden of illness of bacterial cellulitis and erysipelas of the leg in the Netherlands. *Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:834-9.
3. Bartholomeeusen S, Vandenbroucke J, Truysers C, Buntinx F. Epidemiology and comorbidity of erysipelas in primary care. *Dermatol* 2007;215:118-22.
4. Chira S, Miller LG. Short report: *Staphylococcus aureus* is the most common identified cause of cellulitis: a systematic review. *Epidemiol Infect* 2010;138:313-7.
5. Levell NJ, Wingfield CG, Garioch JJ. Severe lower limb cellulitis is best diagnosed by dermatologists and managed with shared care between primary and secondary care. *Br J Dermatol* 2011;164:1326-8.
6. Hirschmann JV, Raug CJ. Lower limb cellulitis and its mimics: Part I. Lower limb cellulitis. *J Am Ass Dermatol* 2012;67:163.e1-12.
7. Dupuy A, Benchikhi H, Roujeau JC, et al. Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): Case-control study. *Brit Med J* 1999;318:1591-4.
8. Roujeau JC, Sigurgeirsson B, Korting HC, Kerl H, Paul C. Chronic dermatomycoses of the foot as risk factors for acute bacterial cellulitis of the leg: A case-control study. *Dermatol* 2004;209:301-7.
9. Bjornsdottir S, Gottfredsson M, Thorisdottir AS, et al. Risk factors for acute cellulitis of the lower limb: a prospective case-control study. *Clin Infect Dis* 2005;41:1416-22.
10. Mokni M, Dupuy A, Denguezli M, et al. Risk factors for erysipelas of the leg in Tunisia: A multicenter case-control study. *Dermatol* 2006;212:108-12.
11. Halpern J, Holder R, Langford NJ. Ethnicity and other risk factors for acute lower limb cellulitis: a U.K.-based prospective case-control study. *Brit J Dermatol* 2008;158:1288-92.
12. Stöberl C, Partsch H. Erysipelas and lymphedema-egg or hen? *Z Hautkr* 1987;62:56-62.
13. Modi S, Stanton AWB, Svensson WE, et al. Human lymphatic pumping measured in healthy and lymphoedematous arms by lymphatic congestion lymphoscintigraphy. *J Physiol* 2007;15:271-85.
14. Rockson SG. The unique biology of lymphatic edema. *Lymphat Res Biol* 2009;7:97-100.
15. Damstra RJ, van Steensel MA, Boomsma JH, Nelemans P, Veraart JC. Erysipelas as a sign of subclinical primary lymphoedema: a prospective quantitative scintigraphic study of 40 patients with unilateral erysipelas of the leg. *Brit J Dermatol* 2008;158:1210-5.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huidarts.nl.

SAMENVATTING

Cellulitis en erysipelas zijn diepe, via de lymfebanen voortschrijdende bacteriële ontstekingen van de huid en subcutis. Omdat er veel overeenkomsten zijn tussen het klinisch beeld, de pathofysiologie en de behandeling van deze twee infecties en omdat een diagnostisch criterium voor het onderscheid tussen beide beelden ontbreekt, is er in de richtlijn *Cellulitis en erysipelas van de onderste extremiteiten* voor gekozen erysipelas te beschouwen als een specifieke vorm van cellulitis. Alleen bij een klassiek beeld met een acuut begin, scherp begrensde roodheid en hoge koorts met algemene malaise spreken we van erysipelas. In ongeveer 85% van de gevallen is lokalisatie van cellulitis en erysipelas de onderste extremiteiten. De differentiële diagnose is uitgebreid en bevat vele dermatologische aandoeningen. Dit artikel gaat in op meerdere onderdelen van de richtlijn zoals begripsbepaling en risicofactoren voor het ontstaan, met speciale aandacht voor

primaire lymfabloedstoornis, het krijgen van een ernstiger beloop, diagnostiek en aanvullende behandeling van (recidiverende) cellulitis en erysipelas. Opmerkelijk hierbij is de geringe of zelfs complete afwezigheid van evidence voor onderdelen van de dagelijkse praktijk van de dermatoloog, iets wat nader onderzoek vraagt.

TREFWOORDEN

cellulitis – erysipelas – risicofactoren – lymfoedeem – diagnostiek – compressietherapie – recidiverend

KEYWORDS

cellulitis – erysipelas – riskfactors – lymphedema – diagnostics – compression therapy – recurrent

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Geen

Antimicrobiële behandeling cellulitis en erysipelas van de onderste extremiteiten

J.T. van Dissel

Afdeling Infectieziekten, LUMC, Leiden

Correspondentieadres:

Prof. dr. Jaap T. van Dissel

E-mail: j.t.van_dissel@lumc.nl

Infecties van huid en weke delen behoren tot de meest voorkomende infecties. Ze berusten op een ontstekingsreactie als gevolg van microbiële invasie van de epidermis, dermis en/of het subcutaan weefsel. De infectie speelt zich af aan de buitenzijde van het lichaam en klassieke ontstekingsverschijnselen zoals rubor, calor, tumor en dolor, al dan niet vergezeld van afscheiding van pus, zijn direct zichtbaar. Toch blijkt het in de klinische praktijk lang niet eenvoudig vooraf vast te stellen dat huidafwijkingen op infectie berusten; de microbiële bevestiging blijft vaak achterwege, en als een kweek verkregen wordt, valt een bacteriële kolonisatie lang niet altijd van invasieve infectie te onderscheiden.

De huid wordt gekoloniseerd met een eigen microbiële flora. Die bestaat typisch uit verschillende soor-

ten stafylokokken, anaeroobgroeïende propionibacteriën, microkokken, corynebacteriën en lipofiele gisten, meestal diep in het niveau van de stratum corneum, in aantallen die variëren van enkele honderden tot vele duizenden per cm² in vochtiger gebieden zoals de lies, bilnaad en oksels. Deze huidflora is niet pathogeen en heeft nauwelijks aanvalskracht. In de vochtige regio's echter kunnen andere soorten bacteriën zich handhaven waaronder gramnegatieve micro-organismen en, in het geval van het perineum, een rol spelen bij urineweginfecties. De óp de hoornlaag aanwezige, tijdelijke bacteriële flora reflecteert recent contact en varieert sterk – afhankelijk van de omgeving en werkzaamheden van het individu.

Laesies van de huid, zoals ulcera, brandwonden of eczeem maken tijdelijke kolonisatie door meer virulente bacteriën en infectie mogelijk. Een beperkt aantal grampositieve bacteriën dat tijdelijk of permanent de neus of keel koloniseert, vormt de belangrijkste oorzaak van invasieve infecties van beschadigde huid: *Stafylococcus aureus* en β -hemolytische streptokokken, gewoonlijk uit de lancefieldgroepen A, C of G, en soms groep B voornamelijk bij oude-

ren en diabetici. De *S. aureus* koloniseert bij één op de drie personen de neus en verspreidt vandaar over het lichaam. Deze kolonisatie is grofweg bij de helft van de personen permanent en bij de andere helft tijdelijk. Bij voetschimmel kunnen β -hemolytische streptokokken, vanuit een kolonisatie van keel of huid, via kleine kloofjes in voorheen intacte huid de subcutis binnentreden en daar erysipelas veroorzaken; ook een klein wondje, opengekrabde blaas of splinter kan een porte d'entree vormen. Op grond van klachten en zichtbare afwijkingen laat de exacte microbiële etiologie (namelijk stafylokok of streptokok?) zich moeilijk voorspellen. Gelokaliseerde, pusproducerende huidlaesies zoals steenpuisten of abscessen berusten vaak op een *S. aureus*-infectie, terwijl snelverspreidende infecties zoals erysipelas, met ook systemische klachten, vaak veroorzaakt worden door β -hemolytische streptokokken.

ANTIMICROBIËLE THERAPIE: PK/PD

Bij verdenking op een invasieve bacteriële infectie is antimicrobiële behandeling geïndiceerd. In afwachting van eventuele kweekresultaten en een in-vitro-gevoeligheidstest bepalen de waarschijnlijk veroorzakende micro-organismen en hun natuurlijke (bijvoorbeeld resistentie van anaerobe micro-organismen tegen aminoglycosiden) of induceerbare (bijvoorbeeld penicillinase-productie door *S. aureus*) resistentie de keuze van empirische antimicrobiële therapie. Daarnaast spelen algemene overwegingen. Als bijvoorbeeld de afweer van de patiënt ernstig verzwakt is door onderliggende conditie of immunosuppressieve medicatie, dan hebben bactericide antibiotica de voorkeur boven bacteriostatische middelen. Vervolgens wordt gekozen voor een geschikte toedieningsweg, doseringsschema en behandelingsduur. Het doel is om op de plaats van infectie een effectieve concentratie van het antimicrobiële middel te bereiken. Vaak is daarbij de gedachte: 'maximaal is optimaal', maar wat bepaalt eigenlijk deze parameters?

De vertaling van een in-vitro-gevoeligheidstest naar het beoogde effect van een antibioticum in de patiënt is complex. Allereerst spelen gastheerafhankelijke factoren die de farmacokinetiek (farmacokinetiek [Pk]; 'wat doet het lichaam met het middel?') van het antibioticum bepalen: opname in het maag-darmstelsel, een first-pass-effect, eiwitbinding en specifiek verdelingsvolume, en klaring. Daarnaast verschillen antibiotica in farmacodynamische werking (farmacodynamiek [Pd]; 'wat doet het middel met de bacterie') in de wijze waarop ze bacteriën doden of in groei remmen. Bijvoorbeeld, het in vivo antimicrobiële effect van beta-lactamantibiotica zoals benzylpenicilline of flucloxacilline blijkt maximaal bij een antibioticumconcentratie van drie tot vier maal de minimale remmende concentratie (MIC-waarde) in vitro. Concentraties boven dit niveau voegen niets toe aan de in-vivo-antimicrobiële werking. En zodra de antibioticumconcentratie beneden de MIC-waarde komt, kunnen resterende bacteriën weer uitgroeien. Kortom, het antimicrobiële effect van beta-lactaman-

tibiotica (Pk/Pd-relatie) hangt af van de duur dat de concentratie op de plaats van de infectie boven de MIC is ($t > MIC$). In de praktijk is behandeling met beta-lactamantibiotica klinisch (herstelklachten) en microbiologisch (eradicatieverwekker) effectief als de $t > MIC$ circa 50-60% bedraagt. De bereikte piekconcentratie is daarbij niet van belang: je kunt deze antibiotica dus beter vaker dan hoog doseren! Dit is vooral relevant bij een abces, dat een belemmering vormt voor penetratie van antibiotica; dergelijke infecties worden liefst per continu infuus behandeld, waarbij de plasmaconcentratie (en die in het abces) constant gehouden wordt en getitreerd op MIC-waarde. Bij abscessen van de huid zal men overigens kiezen voor chirurgische drainage!

Geheel anders ligt de situatie bij antibiotica zoals aminoglycosiden (gentamicine, tobramycine, en dergelijke). Het antimicrobiële effect in de patiënt blijkt afhankelijk van de bereikte piekconcentratie ten opzichte van de MIC-waarde, op de plaats van infectie (C_{max}/MIC). Dat de piekconcentratie hierbij maar een korte tijd bereikt wordt, is niet van belang: het antimicrobiële effect houdt langere tijd aan. Kortom, de antimicrobiële werking van aminoglycosiden is niet tijd-, maar concentratieafhankelijk. Deze middelen worden liefst hoog gedoseerd (beperkt door toxiciteit) maar juist minder vaak toegediend. Bij weer andere antibiotica die soms toepassing vinden bij huidinfecties zoals doxycycline of fluoroquinolonen, blijkt de Pk/Pd-relatie tussen de twee bovengenoemde voorbeelden in te liggen. Bij deze middelen is niet de tijd ($t > MIC$) of de piekconcentratie (C_{max}/MIC), maar de oppervlakte van de plasmaconcentratiecurve van het antibioticum boven de MIC-waarde voorspellend voor de werkzaamheid van het middel in de patiënt (AUC/MIC ; $AUC = \text{Area Under Curve}$). Voor claritromycine of azitromycine, en voor clindamycine, ligt de Pk/Pd-karakteristiek tussen die van beta-lactamantibiotica ($t > MIC$) en fluoroquinolonen (AUC/MIC) in. Kennis van de Pk/Pd-karakteristiek van antibiotica is essentieel om tot een effectief doseringsschema te komen (hoeveel van het middel geef je, en hoe vaak)!

Leidend in de keuze van antimicrobiële behandeling zijn dus de in-vitro-activiteit (MIC-waarde) van het middel tegen het meest waarschijnlijk veroorzakend micro-organisme, de voorspelling met betrekking tot een effectieve concentratie van het middel op de plaats van infectie (op grond van bovengenoemde Pk/Pd), de toxiciteit van het middel, eventuele allergie, de kans op resistentieontwikkeling tegen het antibioticum, en kosten en beleid in het ziekenhuis over antibiotica. De β -hemolytische streptokokken zijn uniform gevoelig ($MIC < 0,06$ mg/l) voor benzylpenicilline en feneticilline; de meerderheid van de *S. aureus*-stammen ($\sim > 80\%$) produceert een penicillinase en is niet langer gevoelig voor deze middelen, maar wel voor flucloxacilline ($MIC < 1$ mg/l). De opkomst van stafylokokkenstammen met resistentie tegen meerdere antibiotica waaronder flucloxacilline (MRSA) kan de keuze van

empirische therapie in de toekomst gaan compliceren, maar dit speelt nu nog geen belangrijke rol.

DE IMMUNGECOMPROMITEERDE GASTHEER

Huidinfecties bij een immuuncompromiteerde patiënt vormen voor de clinicus een uitdaging, omdat zij vaak worden veroorzaakt door ongebruikelijke en zeer diverse micro-organismen. De infecties kunnen daarnaast in korte tijd levensbedreigend worden, en zijn – bij ontbreken van neutrofielen of een afweersysteem – moeilijk te bestrijden met antibiotica alleen. In deze setting is het stellen van een microbiologische diagnose en het uitvoeren van gevoeligheidstesten van cruciaal belang; in veel gevallen gaat het immers om ziekenhuisinfecties door resistente grampositieve en gramnegatieve bacteriën en is de keuze van behandeling complex.

ERYSIPELAS

Erysipelas is een evenwijdig aan de huid voortschrijdende infectie van de dermis veroorzaakt door β -hemolytische streptokokken. De infectie kan in alle huidgebieden ontstaan, maar het meest aan de benen, armen en het gelaat, of vanuit operatie-littekens. De diagnose berust op het herkennen van de evenwijdig aan de huid voortschrijdende ontsteking met karakteristieke felrode, bij aanraking pijnlijke verkleuring. De roodheid is door een scherpe, even voelbare rand van gezonde huid gescheiden. Er kunnen zich op het zieke gedeelte met vocht gevulde, geel doorschemerende blaren bevinden. Karakteristiek zijn ook de pijnlijk en gezwollen regionale lymfeklieren, en vervelling van de huid in het latere beloop. Erysipelas begint vaak met systemische klachten zoals een koude rilling (bij circa 70%) gevolgd door hoge koorts en braken (bij circa 30%); dit berust op toxines die de streptokokken aanmaken. De koorts kan een onregelmatig beloop tonen. Erysipelas is een zo karakteristiek, klassiek beeld, dat de behandeling zich alleen richt tegen de β -hemolytische streptokok. Een intraveneus begonnen behandeling met benzylpenicilline 1 milj E intraveneus 4 dd kan na één of enkele dagen meestal gecontinueerd worden als orale therapie (dan met feneticilline 500 mg 4 dd), gedurende 10 tot 14 dagen. Inname van feneticilline geschiedt bij voorkeur op een nuchtere maag. Als alternatief bij penicillineovergevoeligheid geldt clindamycine (600 mg 3 dd intraveneus of per os). Ook de porte d'entrée waardoor de bacterie de huid is binnengedrongen moet opgespoord en behandeld worden, zoals een voetschimmel! Naast antibiotica wordt een achterliggende aandoening zoals regionaal oedeem bestreden. Is het klinisch beeld minder typisch en de begrenzing van de huidafwijking diffuus dan zou een cellulitis door andere bacteriën zoals stafylokokken kunnen spelen en wordt voor flucloxacilline gekozen (zie verder).

Sommige individuen hebben recidiverende erysipelas (> 3 episoden per half jaar). Aan hen kan

een onderhoudskuur met antibiotica, bijvoorbeeld feneticilline 500 mg 1 dd of 250 mg 2 dd, worden voorgeschreven. Nogal eens voelt de patiënt een regionale lymfadenitis opkomen, meestal in de lies, vóórdat de huidafwijking ontstaat. Dan volstaat vaak *on-demand*-behandeling, waarbij de patiënt feneticilline thuis klaar heeft liggen en inneemt zodra de liesklieren opspelen; in dat geval wordt direct voor de therapeutische dosering gekozen. Soms wordt gebruik gemaakt van benzathinebenzylpenicilline 1,2 milj E intramusculair, eenmaal per drie tot vier weken. De duur van een preventieve therapie wordt arbitrair op een jaar gesteld.

CELLULITIS

Bij cellulitis is een in de huid voortschrijdende infectie van de subdermis en het subcutane weefsel, een niveau dieper dan bij erysipelas. De verantwoordelijke bacterie is meestal de *Staphylococcus aureus* en minder vaak β -hemolytische streptokokken. De infectie gaat vaak uit van een lokaal huidletsel zoals een wondje, ulcus of furunkel, of vanuit operatie-littekens. In tegenstelling tot een erysipelas is de afwijking niet scherp afgelijnd en het huidgebied meer diffuus rood, gezwollen en pijnlijk. Een bijkomende lymfangitis en regionale lymfklierzwelling zijn niet ongewoon.

Bij cellulitis kiest men een antibioticum met activiteit tegen streptokokken én stafylokokken, zoals flucloxacilline (500 mg 4 dd intraveneus, of oraal ingenomen op nuchtere maag), of ingeval van penicillineovergevoeligheid, clindamycine (600 mg 3 dd) of het macrolide claritromycine (500 mg 2 dd). De duur van de behandeling is 7 tot 10 dagen. Bij milde infecties in de huisartsensetting geldt ook azitromycine 500 mg 1 dd per os, over 3 dagen, als alternatief. Als intraveneuze behandeling noodzakelijk is, geldt als alternatief voor flucloxacilline een glycopeptide zoals vancomycine, of soms een cefalosporine. In Nederland komt cellulitis door MRSA weinig voor, maar bij reizigers uit de VS (bijvoorbeeld een uitbraak van huidinfecties binnen een sportteam) dient hiermee rekening gehouden te worden; in dergelijke gevallen begint men met vancomycine. Ten slotte, bij wederkerende infecties door *S. aureus* is dragerschapbehandeling belangrijk; zie hiervoor de adviezen van de SWAB en WIP.

Een Pk/Pd-overweging. De piekwaarde in het plasma na orale inname van 500 mg flucloxacilline is ~10-15 mg/l, de eiwitbinding 95%, de halfwaardetijd van flucloxacilline bedraagt circa vijftig minuten. Bij een standaarddosering flucloxacilline van 500 mg 3 dd bereikt men daarmee grofweg 50% van het etmaal een plasmaconcentratie > MIC (gegeven de MIC-waarden voor gevoelige *S. aureus* van ~0,1-0,25 mg/l en voor *S. pyogenes* van ~0,1 mg/l). Een verdubbeling van de flucloxacillinedosering per gift geeft drie keer een halfwaardetijd winst (in totaal 2,5 uur) wat betreft toename van de t > MIC, die daarmee komt op circa 65% van het etmaal. Besluit je tot het geven van meer giften van dezelfde

dosis (bijvoorbeeld 500 mg 5 dd) dan bereik je een toename van de $t > MIC$ tot circa 85% van het etmaal, ook al geef je – opgeteld over de gehele dag – minder flucloxacilline. Optimaal behandelen staat wat betreft de beta-lactamantibiotica dus niet gelijk aan maximaal doseren!

Ten slotte, antibiotica zijn hulpmiddelen van het afweersysteem. Bij een patiënt met een diepe neutropenie, die weinig tot niets kan bijdragen aan het bestrijden van de verwekker van een infectie, zal men bij behandeling met beta-lactamantibiotica streven de $t > MIC$ op >100% te krijgen, bijvoorbeeld door 5 dd 1000 mg te doseren (of soms per continu infusie).

De β -hemolytische streptokokken maar ook beta-lactamase-(penicillinase-)negatieve *S. aureus* zijn gevoeliger voor benzylpenicilline dan flucloxacilline (benzylpenicilline MIC's van respectievelijk < 0,01 en 0,03 mg/l). Een infectie door een β -hemolytische streptokok (en penicillinase-negatieve stafylokok) behandelt men bij voorkeur met benzylpenicilline (of oraal penicilline)! Voor een intraveneuze dosis van 1.000.000 IE (~600 mg) benzylpenicilline bedraagt de plasmapijkconcentratie ongeveer 15 mg/l. Bij een eiwitbinding van circa 50% en een plasmahalfwaardetijd van dertig minuten (bij normale nierfunctie) blijft de plasmaconcentratie gedurende vier tot zes uur boven de MIC-waarden, en wordt met een toediening 4 dd de streefwaarde van $t > MIC$ 50-60% ruim bereikt.

FASCIITIS NECROTICANS

Het ziektebeeld van ernstige, invasieve wekedeleninfecties door groep A-streptokokken die samen-

gaan met enantheem, gegeneraliseerd erytheem, shock en multiorgaanfalen, ook wel streptokokken *toxic shock syndrome* (Strep TSS), blijft hier buiten beschouwing. Een soortgelijk beeld ziet men zelden uitgaande van een ulcus aan een extremiteit (vaak dan bij diabetes): deze 'klassiek' synergistische infectie wordt veroorzaakt door meerdere verwekkers (streptokokken, obligaate anaerobe bacteriën zoals *Bacteroides* species en een of meer facultatieve anaerobe bacteriën, meestal *Enterobacteriaceae*) en kan ook rond een abdominale operatiewond of fistel periaanaal (*Fournier's gangreen*) ontstaan. Een dergelijke fasciitis necroticans is primair een chirurgische aandoening en deze infecties vallen buiten het werkgebied van de dermatoloog.

LITERATUUR

1. McClaine RJ, et al. Meta-analysis of trials evaluating parenteral antimicrobial therapy for skin and soft tissue infections. *Clin Infect Dis* 2010;50:1120-6.
2. Koerner R, Johnson AP. Changes in the classification and management of skin and soft tissue infections. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:232-4.
3. Marin JR, et al. Reliability of Clinical Examinations for Pediatric Skin and Soft-Tissue Infections. *Pediatrics* 2010;126:925-30.
4. Chakraborti C, et al. Sensitivity of superficial cultures in lower extremity wounds. *J Hosp Med* 2010;5:415-20.
5. Jenkins TC, et al. Skin and soft-tissue infections requiring hospitalization at an academic medical center: opportunities for antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2010;51:895-903.
6. May AK, et al. Treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Surgical Infections* 2009;10:467-99.

SAMENVATTING

Infecties van de huid zoals erysipelas en cellulitis zijn het gevolg van microbiële invasie van de epidermis, dermis en/of het subcutaan weefsel. Uitzonderingen daargelaten worden de meeste van deze infecties veroorzaakt door een tweetal grampositieve bacteriën: *S. aureus* en β -hemolytische streptokokken. In de empirische therapie wordt met beide verwekkers rekening gehouden en kiest men flucloxacilline, clindamycine, of in milde gevallen, azitromycine. Erysipelas is een karakteristiek klinisch beeld veroorzaakt door β -hemolytische streptokokken

en wordt behandeld met benzylpenicilline of feneticilline. Een porte d'entrée moet opgespoord en behandeld worden, zoals voetschimmel, en achterliggende aandoeningen zoals regionaal oedeem en chronisch dragerschap moet bestreden worden. Huidinfecties bij een patiënt met gestoorde afweer, of in specifieke situaties (verblijf in de tropen, beet of ongeval) kunnen door een divers scala aan micro-organismen veroorzaakt worden, en worden behandeld op geleide van kennis van de specifieke expositie en setting, microbiologische diagnostiek, en aangepast naar aanleiding van gevoeligheidstesten.

Quiz: differentiële diagnostiek van cellulitis en erysipelas van de onderste extremiteiten

D.J.C. Komen

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Westfriesgasthuis, Hoorn.

Correspondentieadres:

Drs. D.J.C. Komen

E-mail: D.J.C.Komen@westfriesgasthuis.nl

In een quiz zal met behulp van enkele casus worden ingegaan op de differentiële diagnostiek van cellulitis en erysipelas (zie tabel).

De differentiële diagnose van cellulitis en erysipelas bevat onder andere verschillende dermatologische ziektebeelden. De dermatoloog wordt vaak in consult geroepen als een patiënt met cellulitis niet reageert op de therapie en het is daarom belangrijk een onderscheid te kunnen maken tussen cellulitis en andere aandoeningen.

Het onderscheid tussen cellulitis en de differentiële diagnose kan echter in sommige gevallen lastig zijn. Dit wordt in verschillende studies bevestigd. Zo bleek uit een studie die werd uitgevoerd in een dermatologische kliniek, speciaal ontwikkeld voor beoordeling en behandeling van patiënten met vermoedelijke cellulitis van de onderste ledematen, dat 210 van de 635 patiënten (33%) een andere aandoening had. Daarnaast had 28% van de 425 patiënten met een echte cellulitis een onderliggende predisponerende dermatologische aandoening, die behan-

deld moest worden.¹ In een studie ter evaluatie van de juiste duur van de therapie voor deze infectie bleek dat 23 van de 169 patiënten (13,6%), die aangemeld waren voor inclusie in het onderzoek, geen cellulitis had.^{2,3}

De meest voorkomende aandoeningen die verward worden met cellulitis zijn eczeem, lymfoedeem en lipodermatosclerose.⁴

Kennis van de differentiële diagnose, naast een zorgvuldige anamnese en lichamelijk onderzoek, is daarom essentieel om misdiagnose en onnodige behandeling te voorkomen.

LITERATUUR

1. Levell NJ, Wingfield CG, Garioch JJ. Severe lower limb cellulitis is best diagnosed by dermatologists and managed with shared care between primary and secondary care. *Br J Dermatol* 2011;164:1326-8.
2. Hepburn MJ, Dooley DP, Skidmore PJ, et al. Comparison of short course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. *Arch Intern Med* 2004;164:1669-74
3. Hepburn MJ, Dooley DP, Ellis MW. Alternative diagnoses that often mimic cellulitis. *Am Fam Phys* 2003;67:2471
4. Hirschmann JV, Raugi GJ. Lower limb cellulitis and its mimics: part II. Conditions that simulate lower limb cellulitis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:177-85.

Tabel. Differentiële diagnose van cellulitis en erysipelas van de onderste extremiteiten.

- | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • diepe veneuze trombose • steriele ontsteking ten gevolge van oedeem (hypodermatitis/acute lipodermatosclerose) • (hypostatisch) eczeem • contacteczeem • thromboflebitis • necrotiserende fasciitis • geneesmiddelenreacties • vasculitis | <ul style="list-style-type: none"> • (allergische) reactie op insectenbeten • maligniteit (metastasis cutis/lymfangitis carcinosomatosa) • bursitis • erythema migrans (Lyme I) • acrodermatitis chronica atrophicans (Lyme III) • herpes zoster • erythema nodosum |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Een samenvatting voor de praktijk

Richtlijn Contacteczeem

T. Rustemeyer¹, F.B. de Waard-van der Spek², P.J. Coenraads³, P.G.M. van der Valk⁴, F. Blok⁵, D.P. Bruynzeel⁶, J.G. Bakker⁷, C.J.H. de Vries⁸, J.J.E. van Everdingen⁶, C.M.J.M. Bik⁹

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Venereologie, VUmc, Amsterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Venereologie, UMC Groningen

⁴ Dermatoloog, Van Weel-Bethesda Ziekenhuis, Dirksland, Hellevoetsluis, Brielle

⁵ Dermatoloog, Dermatologisch Centrum Amstel en Vechtstreek

⁶ Dermatoloog n.p.

⁷ Klinisch arbeidsgeneeskundige, Nederlands Centrum voor Beroepsziekten, AMC; consultant Arbeids Dermatologisch Centrum, VUmc, Amsterdam

⁸ Huisarts, afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap, NHG, Utrecht

⁹ Basisarts/onderzoeker, NVDV, Utrecht

Correspondentieadres:

T. Rustemeyer

E-mail: t.rustemeyer@vumc.nl

Contacteczeem is een veel voorkomende huidaandoening, die in Nederland voorkomt bij meer dan 1% van de bevolking. In de huisartsenpraktijk wordt de diagnose irritatief contacteczeem vaker gesteld dan allergisch contacteczeem. Het klinisch beeld is niet eenduidig en onder andere afhankelijk van het veroorzakende allergeen of de (chemisch/mechanisch) irriterende stof. Op basis hiervan is doorgaans geen onderscheid te maken tussen allergisch en irritatief contacteczeem. Zo lang de blootstelling aan het allergeen of de irriterende factor aanwezig blijft, zal ook het contacteczeem blijven bestaan. Contacteczeem verdwijnt meestal spontaan binnen vier tot zes weken na het vermijden van blootstelling. Als er een combinatie is met een constitutioneel eczeem (eventueel in het verleden), dan is de prognose slechter. Het beloop op lange termijn is afhankelijk van het vermijden van de oorzakelijke factoren en de reactie op de interventie.

Allergisch contacteczeem ontstaat als gevolg van een immunologische (meestal type IV vertraagde overgevoeligheids)reactie bij contact met een allergeen, waarvoor bij eerder contact sensibilisatie is opgetreden. De belangrijkste allergenen zijn de stoffen die opgenomen zijn in de Europese basale testreeks

(www.ESCD.org). Geneesmiddelen kunnen het beeld geven van een contacteczeem zonder sensibilisatie via de huid. Van voedingsbestanddelen is bekend dat soms inname, al of niet na sensibilisatie via de huid, systemisch contacteczeem kan geven. Dit komt echter weinig voor.

Irritatief contacteczeem ontstaat doordat irriterende stoffen, materialen en/of mechanische/fysische invloeden de huid via een directe inwerking beschadigen. In tegenstelling tot allergisch contacteczeem is er geen sprake van sensibilisatie. Het al of niet optreden van een irritatief contacteczeem berust op een samenspel van factoren, zijnde de fysisch-chemische eigenschappen van de stof; duur en frequentie van expositie; de dosis van de irriterende factor; de barrièrefunctie van de huid; frictie- en omgevingsfactoren zoals luchtvochtigheid en temperatuur.

DIAGNOSTIEK

De diagnose contacteczeem wordt gesteld op basis van een zorgvuldige anamnese en lichamelijk onderzoek. Karakteristieke laesies hebben onscherpe begrenzing met soms geometrische vormen, maar de symptomen zijn vaak niet specifiek. Belangrijke informatie om uit te vragen is: duur en progressie van de eczeemlaesies; uitlokkende factoren; de relatie tot de werkweek; of collega's vergelijkbare klachten hebben; mogelijke blootstelling op het werk, bij hobby's of andere activiteiten; voorgaande behandelingen en het resultaat hiervan en algemene voorgeschiedenis (atopiestatus, familieanamnese, medicatie, zwangerschap, geneesmiddelengebruik et cetera). Op basis van deze informatie kan men specifieke blootstelling en luxerende factoren verder uitvragen.

Epicutane tests (plakproeven) zijn aangewezen bij patiënten met:

- verdenking op een contactallergie
- eczeem dat niet reageert op standaardtherapie in de gebruikelijke tijd van zes tot acht weken
- eczemen, zoals constitutioneel eczeem en seborrhoïsch eczeem, die in eerste instantie worden beschouwd als niet gerelateerd aan een contactallergie, maar niet of onvoldoende reageren op de voor die aandoening specifieke therapie
- onverklaard acrovesiculeus eczeem

- mogelijke type 4-allergie voor een geneesmiddel
- niet eczematuze aandoeningen indien men vermoedt dat contactallergie het ziektebeeld heeft getriggerd.

De diagnostiek bestaat uit het uitvoeren van epicutane tests door middel van plakproeven (*patch tests*). Dit hoort te gebeuren volgens de normen en adviezen zoals vastgesteld door de European Society of Contact Dermatitis:

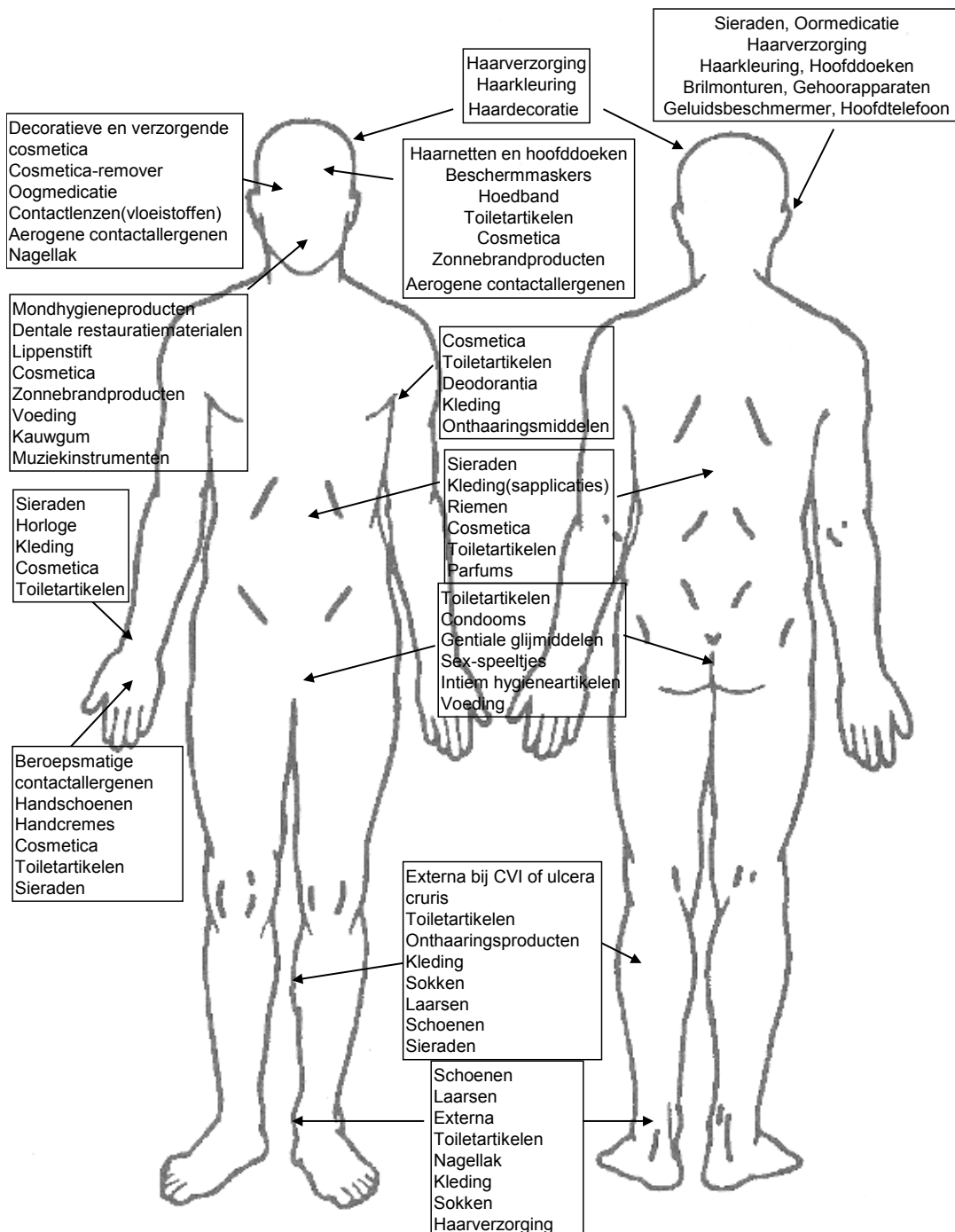
- minimaal testen met de Europese basale testreeks
- aanvullen met, zo nodig, eigen producten van de patiënt, zoals cosmetica
- aanvullen met andere vaak voorkomende allergenen ('aanvullende routinereeks') naast reeksen ingericht op het beroep van de patiënt of op diens specifieke contactfactoren.

Het onderzoek hoort alleen uitgevoerd te worden door personen die dit regelmatig doen.

Bij lichamelijk onderzoek dient de patiënt bij voorkeur volledig te worden onderzocht.

THERAPIE

Bij contacteczeem dient primair te worden ingezet op het vermijden van luxerende contactfactoren. Topicale corticosteroïden kunnen worden toegepast om de klachten te doen verminderen. Echter met langdurig gebruik – met name van de meer potente middelen – dient men voorzichtig te zijn, omdat herstel van de huidbarrière mogelijk wordt geremd en daarmee de opname van irritantia en allergenen mogelijk wordt bevorderd. De effectiviteit



op termijn, indien blootstelling niet kan worden vermeden, is niet aangetoond. Als alternatief voor topicale corticosteroiden kunnen tacrolimus of pimecrolimus worden overwogen, evenals lichttherapie, echter de wetenschappelijke onderbouwing is gering. In acute, ernstige gevallen kan kortdurend gebruik worden gemaakt van orale corticosteroiden. Ciclosporine, azathioprine en methotrexaat hebben slechts in hoge uitzondering een plaats in de behandeling; cypamfylline, NADH en urocaanzuur hebben geen plaats in de behandeling van contacteczeem.

Bij een aangetoonde contactallergie voor een stof die in voeding voorkomt (bijvoorbeeld nikkel en perubalsem) is een (nikkel-, perubalsemvrij) dieet vrijwel nooit geïndiceerd. Men zou het kunnen overwegen bij iemand met een chronisch eczeem bij wie alle preventieve en therapeutische maatregelen onvoldoende effect hebben. In dat geval gaat de voorkeur uit naar een proefdieet in de vorm van provocatie-eliminatie met het objectiveren van de huidafwijkingen. Inname (systemische toediening) van geneesmiddelen, waarvan bewezen is dat men ervoor is gesensibiliseerd, worden bij voorkeur vermeden.

RISICOFACTOREN EN PREVENTIE

Er zijn verschillende beroepen met verhoogd risico op beroepsgebonden allergisch of irritatief contacteczeem. De belangrijkste zijn: kappers, schoonmakers, verpleegkundigen, metaalbewerkers en werknemers in de voedingsmiddelenindustrie. Nat werk is de belangrijkste exogene oorzaak van beroepsgerelateerd, irritatief contacteczeem. Constitutioneel eczeem of een voorgeschiedenis van constitutioneel eczeem is een risicofactor voor het ontwikkelen van irritatief contacteczeem. Voorafgaand aan vuil werk is het verstandig om handen in te vetten, bijvoorbeeld met vaseline. Dat voorkomt de noodzaak om achteraf de handen intensief te wassen. Als de handen niet zichtbaar zijn vervuild: gebruik in plaats van water en zeep een handalcohol indien desinfectie is gewenst. Dat is minder schadelijk voor de huid dan water en zeep. Indien geen desinfectie nodig is, gebruik dan alleen water. Ook wordt aanbevolen snel inwerkende emollientia aan te brengen na het reinigen van de handen en iedere natwerkhandeling. Barrière crème kan niet worden gebruikt als vervanging van handschoenen. Adequate handschoenen dienen zo nodig en zo kort mogelijk gedragen te worden. Bij nat werk in de zorg zijn wegwerpvinyhandschoenen zeer bruikbaar, maar ongeschikt voor werken met chemische stoffen. Handschoenen van nitril verdienen hier de voorkeur. Voorlichting op de werkplek vermindert de incidentie en prevalentie van contacteczeem. Bij verdenking op werkgebonden factoren dient overleg met de bedrijfsarts plaats te vinden en dienen

luxerende werkfactoren geïdentificeerd te worden. Vervolgens dienen werkplekaanpassingen overwogen te worden. Screening van medewerkers op handeczeemklachten draagt bij aan de reductie van de prevalentie van handeczeemklachten. Bij handeczeem dat na zes tot acht weken ondanks optimale behandeling en therapietrouw persisteert, dient contactallergisch onderzoek verricht te worden.

AFSTEMMING SAMENWERKING

Over het algemeen worden de diagnostiek en behandeling ingezet door de huisarts. De huisarts verwijst naar de dermatoloog voor aanvullende diagnostiek indien het contacteczeem onvoldoende reageert op de gebruikelijke therapie of als de aard en de ernst hiertoe aanleiding geven. In sommige regio's bestaat de mogelijkheid van een teledermatologisch consult, dat uitsluitel kan geven over het al dan niet zelf behandelen door de huisarts en waarin een diagnostische vraag gesteld kan worden.

Als de huisarts of dermatoloog en de patiënt samen tot de conclusie zijn gekomen dat de huidbelasting op de werkplek een rol speelt, is het aangewezen om contact op te nemen met de bedrijfsarts. Als het bedrijf van de patiënt hierover beschikt, kan deze ervoor zorgen dat onderzoek naar huidbelastende factoren op de werkplek wordt verricht. De huisarts of dermatoloog adviseert de patiënt contact op te nemen met de eigen bedrijfsarts en geeft de patiënt daartoe een brief met relevante informatie en de vraagstelling mee. Overigens zal een bedrijfsarts die zich alleen bezighoudt met verzuimdiagnostiek werknemers met een vermoeden van contacteczeem niet primair zien, omdat deze aandoening niet vaak leidt tot werkverzuim. Het is de taak van een bedrijfsarts aan zowel de werkgever als de patiënt advies te geven over reductie van belasting door huidirriterende factoren op het werk. De bedrijfsarts informeert de huisarts per brief over zijn beleid. Indien de bedrijfsarts verwijzing naar een dermatoloog voor aanvullende diagnostiek of behandeling noodzakelijk acht, informeert hij de huisarts hierover en verwijst hij naar de dermatoloog.

Als de huisarts verwijzing naar de dermatoloog nodig acht voor aanvullende diagnostiek, stuurt hij informatie van de bedrijfsarts over huidbelastende factoren op de werkplek, indien aanwezig, mee naar de dermatoloog. Na afronding van het diagnostisch proces koppelt de dermatoloog de resultaten in een brief terug naar de huisarts en de bedrijfsarts, indien de patiënt ermee akkoord gaat dat de brief ook naar de bedrijfsarts verstuurd wordt, met een voorstel voor het beleid op lange termijn. Degene die de oorzaak van het contacteczeem vaststelt, heeft de taak om de regie te voeren over de voorlichting aan de patiënt.

Allergie voor cosmetica – de succesvolle aanpak in Nederland

M. Bakker¹, L. de Wit-Bos²

¹ Projectleider, RIVM, Bilthoven

² Onderzoeker, RIVM, Bilthoven

Correspondentieadres:

Martine Bakker

E-mail: martine.bakker@rivm.nl

COSMETOVIGILANCE IN NEDERLAND

Cosmetica gebruiken we dagelijks voor onze persoonlijke verzorging en hygiëne. Onder cosmetica worden alle stoffen of mengsels verstaan “die bestemd zijn om in aanraking te worden gebracht met de delen van het menselijke lichaamsoppervlak of met de tanden en kiezen en de mondslimvlies, met het uitsluitende of hoofdzakelijke oogmerk deze te reinigen, te parfumeren, het uiterlijk ervan te wijzigen en/of voornoemde lichaamsdelen te beschermen of in goede staat te houden, of lichaamsgeuren te corrigeren” (EG 1223/2009). Ondanks EU-regelgeving en het toezicht op de veiligheid van cosmetica kunnen consumenten klachten ervaren na het gebruik van cosmetica. De meeste cosmeticaklachten betreffen reacties van de slijmvlies en van de huid. In uitzonderlijke gevallen kan gebruik van cosmetica leiden tot ernstige reacties, zoals duizeligheid, misselijkheid of bewusteloosheid. Aangezien deze reacties tot acute en chronische gezondheidsklachten kunnen leiden heeft het RIVM, in opdracht van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA), het project *Consumer Exposure Skin Effects and Surveillance* (CESES) opgezet. Het hoofdzakelijke doel van CESES is het verzamelen van data over ongewenste reacties na gebruik van cosmetica. Hierdoor kan CESES worden ingezet als instrument om te toetsen of het huidige Europese veiligheidsvangnet, bestaande uit wet- en regelgeving voor cosmetica en het toezicht hierop, voldoende werkt. Dit is relevant voor de beleidsadvisering en -vorming ten aanzien van cosmetische producten.

Voor dat doel worden binnen CESES meldingen over huidklachten en andere overgevoeligheds-

reacties na gebruik van cosmetica via twee routes geregistreerd: de publieke en de klinische route. Op basis van de informatie die via de publieke en klinische route verzameld worden, kan de NVWA sneller en beter ingeschakeld worden bij klachten waarbij de veiligheid van de consument in het geding is. Tevens biedt CESES een platform waar informatie gedeeld kan worden tussen de verschillende betrokken partijen, zowel op nationaal als internationaal niveau. In de publieke route gaat het om ongewenste reacties die door de consument zelf worden gemeld. Consumenten kunnen dit doen via de hiervoor opgerichte website www.cosmeticaklachten.nl.

In de publieke route gaat het voornamelijk om ongevalideerde klachten, waarvoor men niet naar een arts is geweest en waarvoor geen allergieonderzoek is uitgevoerd. In de meeste gevallen zal het hierbij gaan om klachten die (door zelfbehandeling) weer snel verdwijnen of om klachten die niet dermate vervelend of ernstig zijn dat een bezoek aan een arts gewenst is. Toch zijn ook deze ongevalideerde klachten belangrijk om te monitoren. Niet alleen om meer inzicht te krijgen in de omvang van het probleem, maar zeker ook vanwege de signaalfunctie. Immers, problemen met een bepaald cosmetisch product zullen naar verwachting als eerste via deze route gemeld worden.

In de klinische route gaat het om ongewenste reacties die gezien zijn door een dermatoloog en waarbij een allergieonderzoek is uitgevoerd. In eerste instantie wordt met plakproeven de Europese standaardreeks getest. Zo nodig wordt vervolgonderzoek uitgevoerd met specifieke ingrediënten van het cosmetische product dat de klacht mogelijk heeft veroorzaakt. De klachten in de klinische route worden gedefinieerd als gevalideerde klachten. Daarnaast kunnen via deze route de producten en ingrediënten geïdentificeerd worden die de klachten veroorzaken. Op dit moment zijn er acht dermatologische centra die participeren in CESES, zowel academische centra (UMCU, VUmc, LUMC en UMCG) als perifere centra (Deventer Ziekenhuizen, Reinier de Graaf Gasthuis en St. Antonius) en een advies- en

kenniscentrum voor beroepshuidziekten (Centrum voor Huid en Arbeid). Aan de hand van een causaliteitsbepaling wordt beoordeeld in hoeverre het aannemelijk is dat op basis van de beschikbare gegevens de klacht ook daadwerkelijk veroorzaakt is door het gemelde product. Alleen de meldingen van dermatologen lenen zich voor een dergelijke causaliteitsbepaling, aangezien deze klachten gevalideerd zijn en de dermatoloog allergieonderzoek kan uitvoeren om te onderzoeken welk product(ingrediënt) verantwoordelijk is voor het ontstaan van de klacht. Binnen CESES beoordeelt de controlerend dermatoloog de meldingen van de deelnemende dermatologen op causaliteit.

Vanaf de start van CESES in juli 2009 tot en met december 2012 zijn er ruim 2.200 meldingen geregistreerd via de publieke route. Daarnaast hebben de deelnemende dermatologen 372 meldingen gedaan. De meeste meldingen werden gerapporteerd door vrouwen. Een aanzienlijk aantal meldingen betrof personen die last hebben van allergie, zoals voor pollen of metalen, of een onderliggende huidaandoening, zoals contacteczeem of atopisch eczeem.

Uit de resultaten blijkt dat klachten voornamelijk voorkomen op of rondom de ogen/oogleden en in het gezicht/gelaat. Daarnaast worden regelmatig klachten op de armen en in de nek en hals gemeld. De meest genoemde symptomen zijn erytheem en jeuk, echter in enkele gevallen waren de symptomen ernstiger waarbij pijn het vaakst voorkwam. De

meest genoemde productcategorieën betroffen huidverzorgingsproducten, make-up en haarproducten. Daarbij gaat het vooral om producten die speciaal zijn bedoeld voor gebruik op of rond de ogen, zoals oogcontourcrème, oogmake-up en oogmake-upremover. Verder zijn er relatief veel klachten binnengekomen over zonnecosmetica.

Allergieonderzoek met de Europese standaardreeks inclusief methylisothiazolinone, uitgevoerd door de deelnemende dermatologen, liet zien dat de meeste patiënten positief reageerden op isothiazolinonen, parfum mix I, nikkelsulfaat en parfum mix II. Onderzoek met de batch specifieke ingrediënten van het cosmetische product liet zien dat patiënten vooral een positieve reactie hadden op surfactants en/of emulgatoren, geurstoffen en conserveermiddelen. Opvallend was ook het aantal positieve reacties op het UV-filter octocryleen en (co)polymeren.

CONCLUSIE

CESES is een goede 'voelspriet' voor de registratie van huidklachten en andere overgevoelighedsreacties die zijn ontstaan door cosmetische producten. De meldingen uit de publieke en de klinische route geven een goed beeld van de verschijnselen en de behandeling van klachten die mogelijk zijn veroorzaakt door cosmetica. Daarnaast spelen de deelnemende dermatologen een belangrijke rol bij het bepalen van de causaliteit en de identificatie van productingrediënten die de klacht mogelijk veroorzaken.

SAMENVATTING

Cosmetische producten veroorzaken soms huidklachten, zoals roodheid en jeuk. Het RIVM beheert een systeem waarin huidklachten en andere overgevoelighedsreacties na het gebruik van cosmetica kunnen worden geregistreerd (*Consumer Exposure Skin Effects and Surveillance*; CESES). Binnen het registratiesysteem CESES wordt op twee manieren informatie ingewonnen. Ten eerste kunnen consumenten zelf hun klacht melden op de website www.cosmeticaklachten.nl. Daarnaast registreren deelnemende dermatologen huidklachten van patiënten waarbij cosmetica de mogelijke oorzaak zijn. Bij deze patiënten wordt vervolgens een allergieonderzoek uitgevoerd om vast te stellen welk(e) productingrediënt(en) de klacht veroorzaakt/veroorzaken.

Dergelijke klachten worden vooral gemeld na het gebruik van haarproducten, huidverzorgingsproducten en make-up; vooral bij producten die speciaal zijn bedoeld voor gebruik op of rond de ogen, zoals oogcontourcrème,

oogmake-up en oogmake-upremover. Daarnaast komen er relatief veel klachten binnen over zonnecosmetica. Ook worden regelmatig allergische reacties gemeld als gevolg van geurstoffen en zogeheten isothiazolinonen, een conserveringsmiddel in cosmetica. Opvallend is het aantal allergische reacties op het UV-filter octocrylene, dat in zonnebrandcrèmes zit.

Het RIVM vindt het belangrijk om ongewenste effecten van cosmetische producten en ingrediënten in cosmetica te monitoren. Deze monitoring kan gebruikt worden om na te gaan of Europese wetgeving en handhaving voldoende beschermt. Ook worden risico's voor werknemers, zoals blootstelling aan ammoniumpersulfaten bij kappers, hiermee geïdentificeerd.

TREFWOORDEN

cosmetovigilance – cosmetica – huidklachten – monitoring – contactallergie

Introduction: The making of the guidelines

M.F. Jonkman

Dermatoloog, afdelingshoofd, Centrum voor Blaarziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen

*Correspondentieadres:
Prof. dr. Marcel F. Jonkman
E-mail: m.f.jonkman@umcg.nl*

EUROPESE RICHTLIJN PEMFIGUS EN BULLEUS PEMFIGOÏD

Op verzoek van het European Dermatology Forum en met deelname van de Task Force Autoimmune Bullous Diseases van de European Academy of Dermatology and Venerology werden door een groep expert-dermatologen richtlijnen opgesteld voor de diagnose en behandeling van pemfigus en bulleus pemfigoïd. De richtlijnen werden opgesteld met aandacht voor de verschillen in de gezondheidszorg die tussen de Europese landen bestaan, in het bijzonder de verschillen in ziekenhuiszorg, thuiszorgmogelijkheden en het nationale geneesmiddelenvergoedingssysteem. Het doel van de richtlijnen is het maken van aanbevelingen alleen voor de meest gangbare vormen van pemfigus en bulleus pemfigoïd.

De Europese expertgroep onder voorzitterschap van prof. C. Feliciani (Rome) en prof. M. Hertl (Marburg) kwam op 18 maart 2011 in Marburg voor het eerst bij elkaar. Uitgangspunt vormen de Franse richtlijnen voor pemfigus en voor bulleus pemfigoïd opgesteld door de Groupe Bulle voor de Société Française de Dermatologie.^{1,2} Na vertaling uit het Frans werden deze op systematische wijze becommentarieerd door de leden van de Europese expertgroep van dermatologen. Die groep kwam vervolgens op 23-24 maart 2012 in Frankfurt en op 5 oktober 2012 in Praag bij elkaar. De richtlijnen zijn momenteel – januari 2013 – nog niet definitief, maar wachten ter complementering nog op referenties die de bewijskracht onderbouwen.

OPRICHTING BLARENGROEP

De presentatie op de Dermatologendagen in april 2013 door enkele van de experts is een van de eerste gelegenheden waarin deze (concept)-richtlijnen worden uitgedragen. De Europese richtlijnen *Pemfigus* en *Bulleus pemfigoïd* worden de leidraad in Nederland, waar geen nationale richtlijn voor deze ziekten bestond. Het Centrum voor Blaarziekten in Groningen zal onder auspiciën van de domeingroep Inflammatoire dermatosen van de NVDV toezien op de verspreiding en het onderhoud ervan. In navolging van de Franse collegae stel ik voor om de 'Blarengroep' op te richten bestaande uit Nederlandse dermatologen, pathologen en laboratoriumimmunodiagnostici met interesse voor auto-immuun bulleuze dermatosen, waar ook aanpalende specialisten die zich bezighouden met slijmvliezen zoals oogartsen, kaakchirurgen, KNO-artsen, MDL-artsen en gynaecologen welkom zijn. De Blarengroep zal casusgericht zijn en via de samenwerking tussen zorg en wetenschappelijk onderzoek entameren ten behoeve van patiënten met een (ingewikkelde) auto-immuunblaarziekte. De patiëntenvereniging Netwerk Nederland voor Pemphigus en Pemfigoïd en de International Pemphigus and Pemphigoid Foundation steunen van harte een dergelijk initiatief in Nederland.

LITERATUUR

1. Joly P, Bernard P, Bedane C, Prost C, Ingen-Housz-Oro S. [Pemphigus. Guidelines for the diagnosis and treatment. Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes. Société Française de Dermatologie]. Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes. Société Française de Dermatologie. *Ann Dermatol Venereol.* 2011;138:252-8.
2. Bernard P, Bedane C, Prost C, Ingen-Housz-Oro S, Joly P. [Bullous pemphigoid. Guidelines for the diagnosis and treatment. Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes. Société Française de Dermatologie]. Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes. Société Française de Dermatologie. *Ann Dermatol Venereol.* 2011;138:247-51.

SAMENVATTING

De Europese richtlijnen *Pemfigus* en *Bulleus pemfigoïd* werden onder auspiciën van de European Dermatology Forum (EDF) en de European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) door een groep van Europese expert-dermatologen opgesteld waarbij de gepubliceerde Franse richtlijnen als uitgangspunt hebben gediend. De huidige status van de richtlijnen is een predefinitief

concept. De aandacht voor blaarziekten tijdens de Dermatologendagen 2013 wordt aangegrepen om de Blarengroep in Nederland op te richten die dient als referentie voor moeilijke casus en als bron voor wetenschappelijk onderzoek.

TREFWOORDEN

pemfigus – pemfigoïd – richtlijn

De rol van immunofluorescentie bij de diagnostiek van auto-immuunblaarziekten

G.F.H. Diercks

Patholoog, afdeling Pathologie en Dermatologie, Centrum voor Blaarziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen

*Correspondentieadres:
Dr. G.F.H. Diercks, patholoog
E-mail: g.f.h.diercks@umcg.nl*

IMMUNOFLUORESCENTIE

Immunofluorescentiediagnostiek van blaarziekten wordt onderverdeeld in directe immunofluorescentie (DIF) en indirecte immunofluorescentie (IIF). Voor het aantonen van in-vivodeposities van antilichamen en complement in de huid of slijmvlies van de patiënt wordt DIF gebruikt. Bij deze techniek wordt een vriescoupe van het weefsel bewerkt met antihumane antistoffen die zijn gelabeld met een fluorescente stof, waardoor onder de fluorescentiemicroscopie in-vivo-immunodeposities zichtbaar worden. Voor een optimaal resultaat zijn twee zaken van groot belang. In eerste instantie de lokalisatie van het in te sturen biopt. In vrijwel alle gevallen wordt in ieder geval een perilesionaal biopt verlangd, dat wil zeggen een biopt van het erytheem rond de blaar. Daarnaast is het aan te raden om ook een biopt van niet-aangedane huid te nemen, bijvoorbeeld van de binnenzijde van de bovenarm. Er zijn enkele uitzonderingen op deze regel, zie hiervoor tabel 1. Een apart te benoemen uitzondering is de plaats van het biopt bij de verdenking op niet-bulleus pemfigoïd, een vorm van pemfigoïd die gekenmerkt wordt door vaak heftig jeukende

papels, echter zonder de vorming van blaren. Bij verdenking op deze aandoening wordt aangeraden om een biopt van een laesie (papel) te nemen. Behalve de lokalisatie van het biopt is het voor een juiste interpretatie belangrijk om een zo laag mogelijke signaal-ruisverhouding te hebben. Ruis kan onder andere worden veroorzaakt door auto-immunofluorescentie, aspecifieke aankleuring en ongewenste specifieke aankleuring. Door een biopt 12 tot 24 uur in fysiologisch zout te bewaren en pas daarna te bewerken wordt de ruis in het biopt duidelijk gereduceerd.¹

Bij IIF wordt gebruik gemaakt van een substraat, in het algemeen apenoesofagus en zoutgespleten humane huid (zie figuur 1), waarbij in een eerste stap serum van de patiënt wordt toegevoegd, gevolgd door een tweede stap waarbij weer fluorescentgelabelde antihumane antistoffen worden toegevoegd. Door middel van deze techniek kunnen in de patiënt circulerende autoantistoffen zichtbaar worden gemaakt.

PEMFIGUS

Pemfigus is een auto-immuunblaarziekte waarbij autoantistoffen worden gevormd tegen desmogleïnes.² Desmogleïnes zijn componenten van het desmosoom dat de verbinding tussen keratinocyten vormt. Antistoffen tegen desmogleïne 1 en 3 tasten desmosomen aan, waardoor keratinocyten van elkaar loslaten (acantholyse) en er uiteindelijk een intra-epidermale blaar ontstaat. Er worden twee hoofdvormen van pemfigus onderscheiden, namelijk pemphigus foliaceus, gekenmerkt door een subcorneale splijting

Tabel 1. Lokalisatie van huid- en/of slijmvliesbiopten voor immunofluorescentie bij auto-immuunblaarziekten.

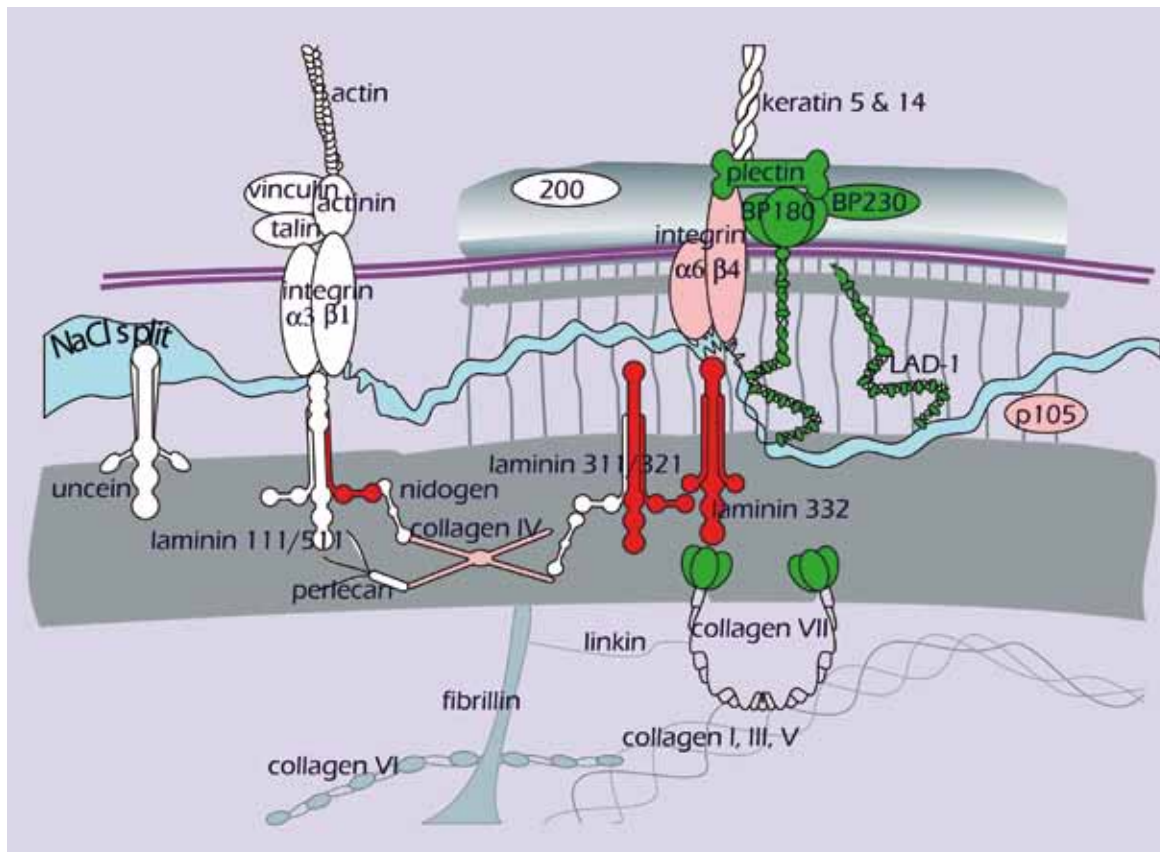
	Peribulleus (uit erytheem)	Lesionaal	Gezonde huid
Standaard	×		×
Uitzondering			
Lichen planus pemfigoïdes	×	×	
		Lichen papel	
Oculair pemfigoïd	×		
	Conjunctiva		
Bulleuze SLE	×	×	×
		LE-laesie	
Dermatitis herpetiformis	×		×
			Strekzijde elleboog

en antistoffen tegen desmogleïne 1 en pemphigus vulgaris, gekenmerkt door een suprabasale splijting en antistoffen tegen desmogleïne 3 met of zonder antistoffen tegen desmogleïne 1. Zowel bij pemphigus vulgaris als bij pemphigus foliaceus wordt bij DIF afzetting gezien van antilichamen en complement in de intercellulaire ruimte. Deze antilichamen zijn meestal van het type IgG, hoewel naast IgG ook regelmatig IgA-antilichamen worden aangetroffen. Hoewel in veel leerboeken bij pemfigus een zogenaamd ‘kippenaas’ patroon wordt beschreven, wordt in de praktijk veel vaker een fijne dan wel grove granulaire afzetting van immuunglobulinen ter plaatse van de intercellulaire ruimte gezien (figuur 2a). In tegenstelling tot DIF toont IIF op apenoesofagus wel een glad ‘kippenaas’ aankleuringspatroon van IgG ter plaatse van de intercellulaire ruimte. De

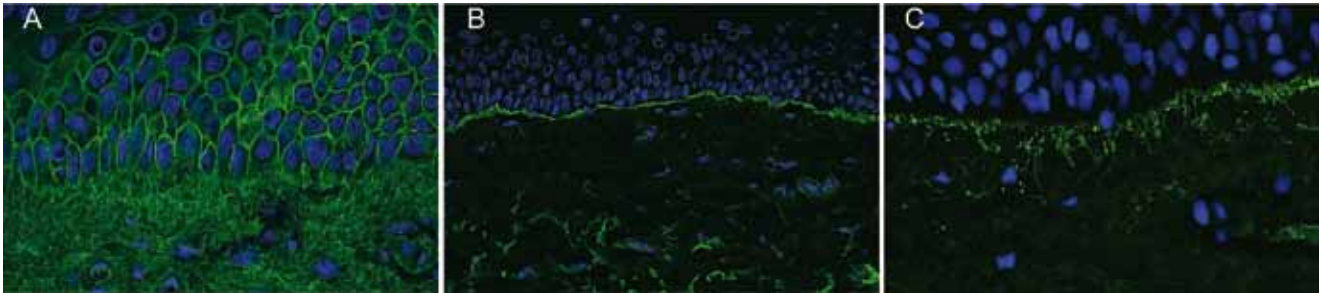
zoutgespleten humane huid heeft geen rol bij de diagnostiek van pemfigus. Op basis van alleen DIF en IIF kan geen onderscheid worden gemaakt tussen pemphigus vulgaris en foliaceus. Om dit onderscheid te kunnen maken is een *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA) ontwikkeld waarbij de titers van antistoffen tegen desmogleïne 1 en 3 kunnen worden bepaald.

PEMFIGOÏD

Bij bulleus pemfigoïd zijn de antistoffen over het algemeen gericht tegen BP180 (collageen type XVII) en/of BP230 (figuur 1). Bij DIF wordt een lineaire afzetting van immunodeposities langs de epidermale basale membraan aangetroffen (figuur 2b). IIF op apenoesofagus toont eveneens lineaire immuno-



Figuur 1. In 1 M NaCl gespleten huid met de lokalisatie van de verschillende antigenen.



Figuur 2. Fijn granulaire ICS-afzetting van IgG bij pemfigus (A), lineaire afzetting van IgG langs de basale membraan bij pemfigoïd (B) en granulaire afzetting van IgA langs de basale membraan bij dermatitis herpetiformis.

deposities langs de basale membraan. IIF op zoutgespleten humane huid geeft waardevolle informatie over de locatie van de betrokken antigenen. Door namelijk humane huid in 1 M NaCl te incuberen wordt een splijting in de lamina lucida veroorzaakt waarbij bepaalde antigenen zich in het dak van de splijting bevinden en andere antigenen zich in de bodem bevinden (figuur 1). Bij bulleus pemfigoïd wordt dus een dakaankleuring gezien, omdat zich hier BP180 en BP230 bevindt.

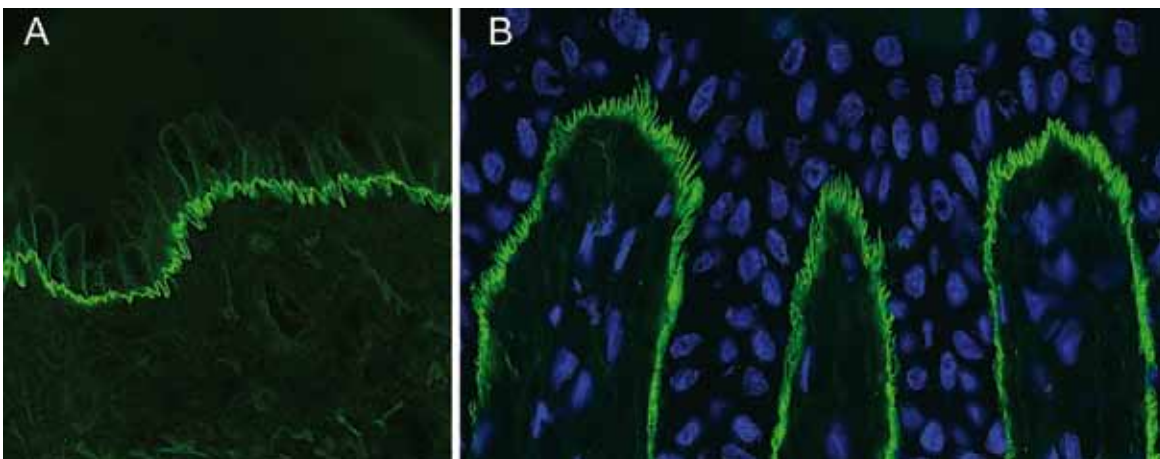
Echter er zijn vormen van pemfigoïd waarbij de antilichamen zijn gericht tegen diepgelegen antigenen. Een voorbeeld hiervan is epidermolysis bullosa acquisita (EBA), waarbij er klinisch twee vormen worden onderscheiden: een mechanobulleuze vorm en een inflammatoire vorm.³ Vooral de inflammatoire vorm is klinisch niet te onderscheiden van andere vormen van pemfigoïd, zodat immunofluorescentie hierbij uitkomst kan bieden. In tegenstelling tot bulleus pemfigoïd toont IIF op zoutgespleten huid bij EBA een bodemaankleuring, omdat het antigeen collageen type VII in de bodem is gelegen. Ook DIF kan een verschil laten zien tussen bulleus pemfigoïd en EBA. Hoewel DIF bij beide aandoeningen een lineaire afzetting van immuun-deposities laat zien, tonen beide aandoeningen een verschillend serratiepatroon van deze deposities. Bij bulleus pemfigoïd wordt, omdat de antigenen boven de lamina densa liggen, een n-geserreerd patroon gezien, terwijl bij EBA een u-geserreerd patroon wordt gezien, omdat collageen type VII onder de lamina densa ligt (figuur 3).⁴

DERMATITIS HERPETIFORMIS

Dermatitis herpetiformis is een door gluten overgevoeligheid veroorzaakte, sterk jeukende huidaandoening. Histologisch wordt dit ziektebeeld gekenmerkt door microabcessen in de papillaire dermis en een subepidermale splijting. Bij DIF worden granulaire deposities van IgA aangetroffen, hetzij ter plaatse van de dermale papillen, hetzij langs de epidermale basale membraan (figuur 2c). Het antigeen is naar alle waarschijnlijkheid epidermaal transglutaminase.⁵ IIF op apenoesofagus toont binding van IgA aan het endomysium van de muscularis mucosae, de zogenaamde anti-endomysium-antistoffen (EMA).

CONCLUSIE

In dit artikel is een kort overzicht beschreven van de rol van immunofluorescentie bij auto-immunblaarziekten. Echter dit overzicht behelst bij lange na niet alle aspecten van de diagnostiek van blaarziekten. Daarom wordt voor pathologen en dermatologen (in opleiding) die behoefte hebben aan verdere verdieping in de blaarziekten elk jaar de cursus *Diagnostiek van blaarziekten* in Groningen georganiseerd. Indien men in de eigen praktijk een patiënt met een blaarziekte verwezen krijgt kan, indien gewenst, een biopt en een buisje stolbloed worden opgestuurd naar het laboratorium van het Centrum voor Blaarziekten van het Universitair Medisch Centrum Groningen.



Figuur 3. De lineaire afzetting van IgG langs de basale membraan toont een n-serratiepatroon bij bulleus pemfigoïd (A) en een u-serratiepatroon bij epidermolysis bullosa acquisita (B).

LITERATUUR

1. Vodegel RM, Jong MC de, Meijer HJ, et al. Enhanced diagnostic immunofluorescence using biopsies transported in saline. *BMC Dermatol* 2004;4:10.
2. Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell* 1991;67:869-77.
3. Buijsrogge JJ, Diercks GF, Pas HH, Jonkman MF. The many faces of epidermolysis bullosa acquisita after serration pattern analysis by direct immunofluorescence microscopy. *Br J Dermatol* 2011;165:92-8.
4. Vodegel RM, Jonkman MF, Pas HH, Jong MC de. U-serrated immunodeposition pattern differentiates type VII collagen targeting bullous diseases from other subepidermal bullous autoimmune diseases. *Br J Dermatol* 2004;151:112-8.
5. Zone JJ, Schmidt LA, Taylor TB, et al. Dermatitis herpetiformis sera or goat anti-transglutaminase-3 transferred to human skin-grafted mice mimics dermatitis herpetiformis immunopathology. *J Immunol* 2011;186:4474-80.

SAMENVATTING

Auto-immuunblaarziekten kunnen naar het niveau van blaarvorming worden onderverdeeld in twee hoofdgroepen, namelijk intra-epidermale blaarvorming bij pemfigus en subepidermale blaarvorming bij pemfigoïd. Op basis van de autoantigenen, het type autoantistoffen en de klinische presentatie kunnen binnen deze twee hoofdgroepen weer verschillende subgroepen worden onderscheiden. Deze onderverdeling is in de praktijk belangrijk, omdat de prognose en behandeling van elke blaarziekte anders is. Immunofluorescentie speelt een essentiële rol bij de diagnostiek van blaarziekten. Directe immunofluorescentie wordt verricht op huid of slijmvlies van de patiënt. Met deze techniek kunnen in-vivo-immuundeposities worden aangetoond. Bij pemfigus

wordt een afzetting van antilichamen en complement tussen de keratinocyten aangetroffen, terwijl bij pemfigoïd een lineaire afzetting van antilichamen langs de basale membraan kan worden gezien. Een granulaire afzetting van IgA langs de basale membraan wordt gezien bij dermatitis herpetiformis. Indirecte immunofluorescentie wordt gebruikt om in het bloed circulerende antilichamen aan te tonen. Als substraat worden apenoesofagus en zoutgespleten humane huid gebruikt. Het combineren van directe en indirecte immunofluorescentie, samen met immunoblotting en ELISA-onderzoek, is noodzakelijk om bij auto-immuunblaarziekten tot een juiste diagnose te komen.

Immuno-serological tests

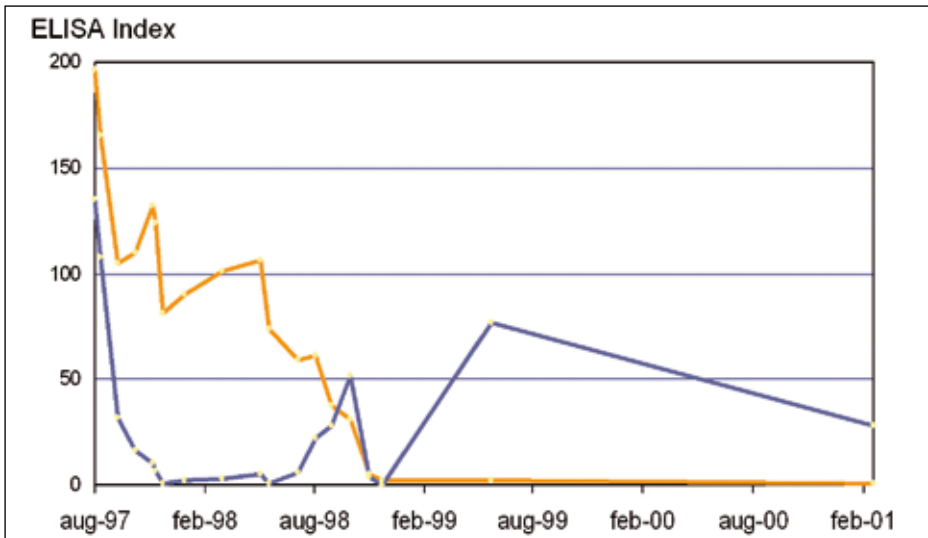
H.H. Pas

Biochemicus, Centrum voor Blaarziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen

*Correspondentieadres:
Hendri H. Pas
E-mail: h.h.pas@umcg.nl*

De identificatie van de verschillende blaarziekten-autoantigenen heeft geleid tot de ontwikkeling van immunoassays zoals die nu beschikbaar zijn voor de diagnostiek van de blaarziekten. Immunoblot, immunoprecipitatie en *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA) berusten allemaal op een positieve identificatie van een specifiek antigeen waarmee informatie over het type blaarziekte wordt verkregen. Immunoblotting heeft als voordeel dat in een test alle antigenen kunnen worden herkend.¹ Er wordt gewerkt met een huid- of celextract waarvan de antigenen elektroforetisch op moleculaire grootte worden gescheiden en overgebracht op een filter. Na contact van dit filter met serum wordt het gebonden IgG zichtbaar gemaakt. De positie waar het IgG zich op het filter bevindt, geeft dan aan welk

antigeen herkend is. Het nadeel van immunoblotting is dat de chemie die gebruikt wordt sommige epitopen kan vernietigen waardoor geen binding van het IgG aan het antigeen op het filter plaats zal vinden. Immunoprecipitatie maakt net als immunoblotting gebruik van een extract dat meerdere antigenen bevat. De gebruikte chemie is echter minder belastend waardoor de epitopen bewaard blijven. Immunoprecipitatie wordt echter in de praktijk nauwelijks gebruikt omdat het nogal arbeidsintensief is en er speciale voorzieningen moeten worden getroffen vanwege het gebruik van radioactief gelabelde extracten. In opkomst is de ELISA-techniek. ELISA heeft als voordeel dat het in tegenstelling tot de eerder genoemde technieken een kwantitatieve test is waardoor ook informatie over de hoeveelheid antilichamen in het bloed wordt verkregen. Het nadeel is dat voor elk antigeen een aparte ELISA moet worden verricht en er dus vaak meerdere ELISA's toegepast moeten worden. Momenteel zijn ELISA's commercieel beschikbaar voor desmogleïnes 1 en 3, envoplakine, 230 kDa bulleus pemfigoïd antigeen (BP230), het immunodominante NC16A-domein van 180 kDa bulleus pemfigoïd antigeen (BP180) en voor type



Figuur 1. Serologische titer anti-Dsg1 (blauwe lijn) en anti-Dsg3 (oranje lijn) vervolgd van augustus 1997 tot februari 2001 bij een individuele patiënt. Opmerkelijk is hoe de titers onafhankelijk van elkaar variëren. Er treedt in 1999 seroconversie op van pemphigus vulgaris naar pemphigus foliaceus.

VII-collageen. In ontwikkeling zijn arrays waarbij verschillende substraten, zowel weefsels als recombinante antigenen, naast elkaar op een glaasje zijn gespot waardoor voor de initiële diagnose met één test volstaan zou kunnen worden. Voorlopige testen in ons laboratorium laten zien dat de betrouwbaarheid van deze arrays momenteel nog te wensen overlaat.

TOEPASSING VAN IMMUNOASSAYS IN DE DIAGNOSTIEK VAN PEMFIGUS

Bij pemfigus zijn twee antigenen belangrijk: desmogleïne 1 en 3. Immunoblot heeft geen diagnostische waarde aangezien het merendeel van de epitopen verloren gaat bij de bereiding van het antigeensubstraat. ELISA is wel waardevol. De desmogleïne compensatiehypothese stelt dat bij pemphigus foliaceus het pathogene IgG gericht is tegen desmogleïne 1, bij mucosale pemfigus tegen desmogleïne 3, en bij mucocutane pemphigus vulgaris tegen beide desmogleïnes.² Met ELISA wordt de individuele immuunrespons tegen beide desmogleïnes bepaald waardoor pemphigus foliaceus en vulgaris onderscheiden kunnen worden. ELISA is bovendien een gevoelige techniek die bij twijfelachtige of zelfs negatieve indirecte immunofluorescentie nog IgG aan kan tonen. De kracht van ELISA ligt echter vooral in het vermogen de hoeveelheid aanwezig antilichaam kwantitatief weer te geven. Dit is belangrijk omdat bij de meeste pemfiguspatiënten de antilichaamtiter correleert met de ziekteactiviteit (figuur 1). Er is een duidelijk verband tussen de hoeveelheid antidesmogleïne 1 IgG en de ziekteactiviteit van de huid. Voor antidesmogleïne 3 en mucosale ziekteactiviteit geldt dit in mindere mate maar nog steeds voor twee van elke drie patiënten (figuur 2).³

Voor de subgroep paraneoplastische pemfigus geldt dat de laboratoriumdiagnose niet op het biopt kan worden gesteld maar wel op het serum. Immunofluorescentie van serum op rattenblaas is succesvol bij ongeveer drie van de vier patiënten. In

combinatie met immunoassays kan vrijwel in alle gevallen de diagnose gesteld worden. Immunoblotting en immunoprecipitatie hebben een gevoeligheid van 90-95%. Dit ligt behoorlijk lager voor de commercieel verkrijgbare anti-enzymplakine ELISA die in onze testen een sensitiviteit van 63% had. Uiterst gevoelig is de combinatie van immunoblot en immunofluorescentie op rattenblaas die in een serie van negentien patiënten een sensitiviteit van 100% scoorde.

TOEPASSING VAN IMMUNOASSAYS IN DE DIAGNOSTIEK VAN HET PEMFIGOÏDSPECTRUM

De groep patiënten met pemfigoïd wordt door serumanalyse op zoutgespleten huid in tweeën verdeeld: patiënten van wie het serum de epidermale kant van de splijting bindt en patiënten van wie het serum de dermale kant bindt. De eerste groep betreft ongeveer 90% van de patiënten en het IgG is hier gericht tegen de hemidesmosomale antigenen BP230, BP180, plectine of tegen lineaire IgA dermatose antigeen 1 (LAD-1). Bij deze groep zijn immunoassays waardevol vanwege hun gevoeligheid. Zij kunnen nog antilichamen aantonen waar deze bij immunofluorescentieserologie verloren gaan in de achtergrond. Zo is NC16A-ELISA nuttig bij de diagnostiek van pemfigoïd gestationis waar de hoeveelheid circulerende antilichamen vaak laag is. Aangezien bij veel patiënten de ziekteactiviteit correleert met de titer van de anti-BP180-antistoffen is de NC16A BP180-ELISA ook een instrument om de ziekteactiviteit te monitoren. Het nadeel van de NC16A-ELISA is dat deze test uitsluitend antilichamen meet tegen het immunodominante domein van BP180 waardoor patiënten van wie het serum andere epitopen herkent gemist worden. Figuur 2 toont de bijdrage van ELISA en immunoblot aan de identificatie van anti-BP180 IgG-antistoffen. De bijdrage van de ELISA tegen BP230 is slechts beperkt en van weinig waarde.⁴ De groep patiënten van wie het serum de dermale kant van zoutgespleten huid bindt, zijn pati-

Tabel 1. Autoantigenen bij de verschillende blaarziekten.

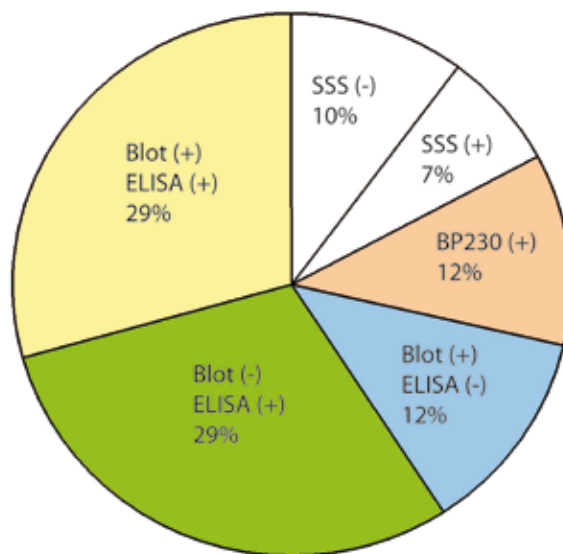
pemfigoïdspectrum	BP230	BP180	LAD-1	plc	lam-332	lam-γ1	col7	
bulleus pemfigoïd	+	+	+	(+)				
pemfigoïd gestationis		+	+					
slijmvliespemfigoïd		+	+					
lichen planus pemphigoides		+						
oculair pemfigoïd		+						
anti-p200 pemfigoïd						+		
anti-laminine 332 pemfigoïd					+			
epidermolysis bullosa acquisita							+	
lineaire IgA-dermatose		+	+					
IgA-epidermolysis bullosa acquisita							+	

pemfigusspectrum	dsg1	dsg3	dsc1	dsc3	dp	ep	pp	azml1
pemfigus foliaceus	+							
mucosale pemphigus vulgaris		+		(+)	(+)			
mucocutane pemphigus vulgaris	+	+		(+)				
pemphigus erythematosus	+							
pemphigus herpetiformis	+	+	(+)	(+)				
pemphigus vegetans	+	+	(+)					
paraneoplastische pemfigus	+	+			+	+	+	+
subcorneale pustuleuze dermatose			+					
intra-epidermale neutrofiële IgA-dermatose								

Afkortingen: plc, plectine; lam-332, laminine-332; lam-γ1, laminine-γ1; col7, type VII collageen; dsg1, desmogleïne 1; dsg3, desmogleïne 3; dsc1, desmocolline 1; dsc3, desmocolline 3; dp, desmoplakine; ep, envoplakine; pp, periplakine; azml1, alpha-2-macroglobulin-like protein 1. (+): wordt incidenteel additioneel gevonden.

enten met epidermolysis bullosa aquisita (EBA), laminine-332-pemfigoïd of anti-p200-pemfigoïd. De laatste groep wordt ook wel anti-laminine-γ1-pemfigoïd genoemd maar laminine-γ1 is hier waarschijnlijk niet het pathogene autoantigeen.⁵ Type VII-collageen is het autoantigeen bij patiënten met de ziekte EBA. EBA is een ziekte waarbij zeker in de helft van de gevallen geen antilichamen in de circulatie aantoonbaar zijn en waarbij de initiële diagnose dus vooral berust op het aantonen van IgG-deposities in de huid. Bij uitsluitend serologisch testen wordt dus meer dan de helft van de patiënten gemist. Immunofluorescentie van serum op zoutgespleten huid toont bij seropositieve patiënten binding aan de bodem van de splijting maar de test kan EBA niet differentiëren van anti-laminine-332 en anti-p200 pemfigoïd. Immunoblotting kan succesvol zijn maar is arbeidsintensief en minder gevoelig dan immunofluorescentie. Een antitype VII-collageen ELISA is sinds kort commercieel beschikbaar. Testen hebben uitgewezen dat deze ELISA een bijdrage, zij het beperkt, kan leveren aan de diagnostiek van EBA.⁶ De ELISA-test heeft een hoge specificiteit en voor patiënten met een aantoonbare serumtiter ligt de gevoeligheid op circa 80%. Een bonus is dat bij 25% van de patiënten zonder aantoonbare serumtiter toch nog een positieve ELISA-index wordt gevonden. Bij de patiënten die een positieve ELISA hebben correleert de ziekteactiviteit met de ELISA-index wat de mogelijkheid biedt van ziektemonitoring. Voor anti-laminine-332 en anti-laminine-γ1-pemfi-

goïd zijn geen ELISA's verkrijgbaar. Immunoblot kan behulpzaam zijn maar slechts in een kleiner gedeelte van de patiënten. Op basis van het depositiepatroon in de huid kunnen beide wel onderscheiden worden



Figuur 2. Identificatie van BP180 als autoantigeen bij 358 bewezen pemfigoïdpatiënten. Bij 70% werd BP180 als autoantigeen gezien, bij 12% werden uitsluitend anti-BP230-antistoffen gevonden en bij de rest kon het antigeen niet worden aangetoond. Bij 29% kon BP180 zowel met ELISA als met immunoblot worden aangetoond, terwijl bij 41% enkel ELISA of immunoblot succesvol was.

van EBA. Zelf maken wij gebruik van zogeheten knock-outanalyse waarbij het serum wordt gebracht op huidsubstraat van een patiënt die geen lamini-
ne-332 aanmaakt. Indien geen binding optreedt, bevat het serum dus antilichamen tegen laminine-332.

LITERATUUR

1. Pas HH. Immunoblot assay in differential diagnosis of autoimmune blistering skin diseases. *Clin Dermatol* 2001;19(5):622-30.
2. Mahoney MG, Wang Z, Rothenberger K, et al. Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. *J Clin Invest* 1999;103(4):461-8.
3. Abasq C, Mouquet H, Gilbert D, et al. ELISA testing of anti-desmoglein 1 and 3 antibodies in the management of pemphigus. *Arch Dermatol* 2009;145(5):529-35.
4. Roussel A, Benichou J, Randriamanantany ZA, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for the combination of bullous pemphigoid antigens 1 and 2 in the diagnosis of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2011;147(3):293-8.
5. Vafia K, Groth S, Beckmann T, et al. Pathogenicity of autoantibodies in anti-p200 pemphigoid. *PLoS One* 2012;7(7):e41769.
6. Terra JB, Jonkman MF, Diercks GFH, Pas HH. Low sensitivity of type VII collagen ELISA in epidermolysis bullosa acquisita: serration pattern analysis on skin biopsy is required for diagnosis. *Brit J Dermatol* 2013 DOI:10.1111/bjd.12300.

SAMENVATTING

De auto-immuunblaarziekten worden gekarakteriseerd door circulerende autoantilichamen die langs de epidermale basale membraanzone (pemfigoïd) of intra-epitheliaal (pemfigus) gedeponerd worden. De klassieke serologische test om ziektespecifieke autoantilichamen aan te tonen is indirecte immunofluorescentie waarbij serum op apenslokdarm wordt gebracht. Hiermee kan op basis van het bindingspatroon gedifferentieerd worden tussen pemfigus en pemfigoïd. Van pemfigus en pemfigoïd bestaan meerdere vormen en binding aan verschillende autoantigenen is een van de oorzaken hiervan. De meeste van deze antigenen zijn bekend. Bij het pemfigoïdspectrum kunnen de navolgende eiwitten als autoantigen optreden: 230 kDa bulleus pemfigoïd antigeen (BP230), 180 kDa bulleus pemfigoïd antigeen (BP180), lineaire IgA dermatose antigeen 1 (LAD-1), plectine, laminine-332, laminine- γ 1 en type VII-collageen. Bij pemfigus zijn dit desmogleïne 1, desmogleïne 3, desmocolline 1, desmocolline 3 en desmo-

plakine. Bij paraneo-plastische pemfigus is er een immuunrespons tegen multiële antigenen waarvan periplakine, envoplakine en alpha-2-macroglobulinlike proteïne 1 het meest specifiek zijn. Daarnaast kunnen reacties tegen een en hetzelfde antigeen ook nog tot verschillende vormen van blaarziekten leiden. Een voorbeeld hiervan is BP180 wat zowel bij bulleus pemfigoïd als bij slijmvliespemfigoïd herkend wordt. Bij de diagnostiek van de blaarziekten zijn er naast immunofluorescentie aanvullende testen beschikbaar als immunoblotting en *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA). De waarde van deze testen ligt in hun gevoeligheid, in het zichtbaar kunnen maken van de antigeenspecificiteit van het pathogene IgG en in het vermogen om de hoeveelheid pathogene IgG in het serum te kwantificeren.

TREFWOORDEN

pemphigus – pemfigoïd – antigenen – ELISA – immunoblot

Epidermolysis bullosa acquisita

J.B. Terra¹, M.F. Jonkman²

¹ Dermatoloog, Centrum voor Blaarziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, hoogleraar-afdelingshoofd, Centrum voor Blaarziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

Jorrit B. Terra

E-mail: j.b.terra@umcg.nl

EPIDERMOLYSIS BULLOSA ACQUISITA

Epidermolysis bullosa acquisita (EBA) is een subepidermale verworven auto-immuunblaarziekte (sAIBD) die gekenmerkt wordt door circulerende

autoantilichamen tegen het 290-kDa-antigeen (type VII-collageen) in de ankerfibrillen in de sublamina densa van de epidermale basaalmembraanzone (BMZ).^{1,2} Aantasting van de ankerfibrillen zorgt voor splijting en subepidermale blaarvorming. Type VII-collageen bestaat uit drie identieke alfa-ketens. Elke keten bevat centraal een collageen triple helix, met aan weerszijde een groot 145-kDa niet collageen amino-terminal globulair domein (NC1) en een kleiner, 34 kDa, niet collageen carboxy-terminal globulair domein (NC2). In de extracellulaire ruimte vormen deze moleculen *tail to tail* dimeren die door laterale pakking de ankerfibrillen vormen. De immunodominante epitopen van type VII-collageen zijn gelokaliseerd in het NC1-domein. Recent zijn immunogene epitopen beschreven in het NC2-domein van type



Figuur 1. Fenotypes EBA (A): mechanobulleuze fenotype; (B) mucosale EBA; (C): inflammatoire fenotype; (D) inflammatoire IgA-EBA.

VII-collageen. In zeldzame gevallen binden de autoantilichamen aan het centrale collageendomein.³⁵ IgG is het voornaamste autoantilichaam isotype, echter afzetting van IgA, IgM en complement langs de BMZ zijn tevens beschreven.⁶

EBA is zeldzaam en omvat ongeveer 5,5% van alle sAIBD's. De incidentie in centraal Europese landen is 0,25 per miljoen inwoners. Zowel mannen als vrouwen zijn aangedaan, met enige predominantie bij vrouwen. De leeftijd van ontstaan van klinische symptomen varieert van kinderleeftijd tot volwassenen.⁷ EBA kan geassocieerd zijn met systeemziekten zoals SLE, reumatoïde artritis, diabetes mellitus en cryoglobulinemie.⁸ In gemiddeld 30% van de EBA-populatie is er een associatie met inflammatoire darmziekten, zoals de ziekte van Crohn.⁹

Klinisch wordt EBA onderverdeeld in twee fenotypes: 1) mechanobulleuze fenotype en 2) inflammatoire fenotype. De klassieke mechanobulleuze variant bestaat uit door trauma geïnduceerde blaren aan de extremiteiten in combinatie met miliën, littekenvorming, hypo- en hyperpigmentatie. Het inflammatoire fenotype is heterogeen en kan klinisch niet te onderscheiden zijn van bulleus pemfigoïd of andere vormen van pemfigoïd. Patiënten presenteren zich met urticariële jeukende plaques, erosies en pral gespannen vesikels en/of blaren die soms genezen met enkele miliën maar zonder littekens (figuur 1a-d). Onder de inflammatoire EBA vallen ook de mucosaal dominante subtypes. Buijsrogge et al. beschreven de klinische heterogeniteit van patiënten met EBA en toonden aan dat twee van de drie EBA-patiënten het inflammatoire fenotype heeft en dus niet kan worden onderscheiden van andere vormen van pemfigoïd.¹⁰ IgA-EBA is een variant waarbij solitaire IgA-deposities langs de BMZ aantoonbaar zijn. Klinisch presenteren deze patiënten zich met fors jeukende

urticariële plaques en blaren diffuus over het lichaam waarbij de slijmvliezen frequent zijn aangedaan. Gezien de klinische heterogeniteit van EBA is aanvullende diagnostiek van uitermate belang voor adequate diagnosestelling. Histologisch onderzoek van een randblaar toont bij de mechanobulleuze EBA een celarm infiltraat in tegenstelling tot bij de inflammatoire EBA waarbij een celrijk infiltraat bestaande uit neutrofiële granulocyten, eosinofiele granulocyten en lymfocyten wordt gezien. Immunokleuring met type IV-collageen, dat boven type VII-collageen ligt, geeft aankleuring in het dak van de blaar, wat een splijting in de sublamina densa weergeeft. Echter aanvullend immunofluorescentieonderzoek van huid en serum is obligaat bij EBA. Directe immunofluorescentie (DIF) van perilesionale huid is de gouden standaard voor de diagnose en toont lineaire IgG-afzetting in een u-serratiepatroon langs de BMZ.¹¹ Indirecte immunofluorescentie (IIF) op zoutgespleten humane huid toont IgG-aankleuring in de bodem van de blaar. Bevestiging van de diagnose kan plaatsvinden door middel van positieve immunoblot voor type VII-collageen of een positieve type VII-collageen ELISA. In twee derde van de EBA-patiënten zijn er geen aantoonbare circulerende autoantilichamen in het serum. Een biopt van perilesionale huid voor DIF moet dan ook altijd verricht worden.¹⁰

De behandeling van EBA is moeizaam en niet zelden refractair. Bij zeer milde gevallen van EBA is behandeling met topicaal klasse III/IV-corticosteroid in sommige gevallen afdoende. Bij ernstigere vormen van EBA is de behandeling met systemische corticosteroiden in combinatie met een steroidsparend adjuvans geïndiceerd. Systemische corticosteroiden kunnen echter in sommige gevallen ineffectief zijn bij EBA, in tegenstelling tot bij andere sAIBD's. De volgende therapeutische opties behoren tot de moge-

lijkheden: colchicine (0,5-2 mg/dag), azathioprine (2-3mg/kg/dag), mycofenolaat-mofetil (500mg 2dd2), mycofenolzuur (360 mg 2dd2), cyclofosfamide (100-150 mg/dag), methotrexaat (15-20 mg/week), rituximab (anti-CD-20 monoklonaal antilichaam) (2 x 1000 mg met twee weken interval) en humaan immuunglobulines (2g/kg/maand). In onze ervaring zijn de laatste twee het meest effectief. Bij IgA-EBA is dapson eerste keuze van systemische behandeling.⁸

LITERATUUR

1. Sakai LY, Keene DR, Morris NP, et al. Type VII collagen is a major structural component of anchoring fibrils. *J Cell Biol* 1986;103:1577-86.
2. Woodley DT, Briggaman RA, O'Keefe EJ, et al. Identification of the skin basement-membrane autoantigen in epidermolysis bullosa acquisita. *N Engl J Med* 1984;310:1007-13.
3. Keene DR, Sakai LY, Lunstrum GP, et al. Type VII collagen forms an extended network of anchoring fibrils. *J Cell Biol* 1987;104:611-21.
4. Ishii N, Yoshida M, Hisamatsu Y, et al. Epidermolysis bullosa acquisita sera react with distinct epitopes on the NC1 and NC2 domains of type VII collagen: study using immunoblotting of domain-specific recombinant proteins and postembedding immunoelectron microscopy. *Br J Dermatol* 2004;150: 843-51.
5. Ishii N, Yoshida M, Ishida-Yamamoto A, et al. Some epidermolysis bullosa acquisita sera react with epitopes within the triple-helical collagenous domain as indicated by immunoelectron microscopy. *Br J Dermatol* 2009;160:1090-3.
6. Buijsrogge JJ, Jong MC de, Meijer HJ, et al. Inflammatory epidermolysis bullosa acquisita with coexistent IgA antibodies to plectin. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:531-4.
7. Bernard P, Vaillant L, Labeille B, et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. *Bullous Diseases French Study Group. Arch Dermatol* 1995;131:48-52.
8. Ishii N, Hamada T, Dainichi T, et al. Epidermolysis bullosa acquisita: what's new? *J Dermatol* 2010;37:220-30.
9. Chen M, O'Toole EA, Sanghavi J, et al. The epidermolysis bullosa acquisita antigen (type VII collagen) is present in human colon and patients with crohn's disease have autoantibodies to type VII collagen. *J Invest Dermatol* 2002;118:1059-64.
10. Buijsrogge JJ, Diercks GF, Pas HH, et al. The many faces of epidermolysis bullosa acquisita after serration pattern analysis by direct immunofluorescence microscopy. *Br J Dermatol* 2011;165:92-8.
11. Vodegel RM, Jonkman MF, Pas HH, et al. U-serrated immunodeposition pattern differentiates type VII collagen targeting bullous diseases from other subepidermal bullous autoimmune diseases. *Br J Dermatol* 2004;151:112-8.

SAMENVATTING

Epidermolysis bullosa acquisita (EBA) is een subepidermale verworven auto-immuunblaarziekte (sAIBD) die gekenmerkt wordt door circulerende autoantilichamen tegen het 290-Kda-antigeen (type VII-collageen). De immunodominante epitopen van type VII-collageen zijn gelokaliseerd in het NC1-domein. Klinisch wordt EBA onderverdeeld in twee fenotypes: 1 klassieke mechanobulleuze fenotype, met door trauma geïnduceerde blaren, miliën en littekens en 2 inflammatoire fenotype, dat klinisch zeer heterogeen is en kan lijken op andere vormen van pemfigoïd. Directe immuunfluorescentie

(DIF) van perilesionale huid is de gouden standaard voor de diagnose en toont lineaire IgG-afzetting in een u-serratiepatroon langs de epidermale basaalmembraanzone (BMZ). De behandeling van EBA is moeizaam en bestaat uit systemische corticosteroiden in combinatie met een steroidsparend adjuvans.

TREFWOORDEN

subepidermale blaarziekte – epidermolysis bullosa acquisita – epidermale basaalmembraanzone – directe immuunfluorescentie – indirecte immuunfluorescentie

First line therapy

B. Marinovic

Department of Dermatology and Venereology,
University Hospital Center Zagreb, School of Medicine,
University of Zagreb, Zagreb, Croatia

Correspondence:

Branka Marinovic, MD, PhD

E-mail: branka.marinovic@kbc-zagreb.hr

After confirming diagnosis and evaluating risk and severity factors, including possible comorbidities,

treatment for pemphigus or pemphigoid should be introduced as early as possible.

Goal of the therapy is to induce healing of the lesions on the skin and/or mucous membranes and to minimize side effects of the treatment as much as possible. Therapy in both groups of diseases is started with first line treatment options, and if these do not gain satisfactory result, drugs from the second line are introduced.

Before introducing corticosteroid or immunosuppressive therapy following serological tests should

be done: complete blood count, blood electrolytes, transaminases, gamma GT, alkaline phosphatase, total serum protein, albumin, fasting serum glucose, hepatitis B, C and HIV and chest X ray. It would be advisable to also perform thiopurine methyltransferase (TMPT) activity when azathioprine is considered, glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) serum activity, bilirubine and reticulocytes if dapsone is considered as well as beta HCG to exclude pregnancy in females in childbearing age.

PEMPHIGUS – FIRST LINE TREATMENT OPTIONS

Before the advent of systemic corticosteroids, pemphigus was usually a fatal disease due to the loss of body fluids or secondary bacterial infections. Since more than 50 years systemic corticosteroids are cornerstone of the treatment of pemphigus. Often they are combined with an immunosuppressive adjuvant, immediately at the start of the therapy. Adjuvant therapy has steroid sparing effect and may lead to steroid-free remission, so they are used in combination with systemic corticosteroids to reduce side effects of corticosteroids and increase efficacy of the therapy. As first line immunosuppressive adjuvants azathioprine or mycophenolate mofetil are introduced. Exception in this group is IgA pemphigus where dapsone is used as a first line therapy.

Recommended dose for **systemic corticosteroids** in patients with pemphigus is prednisolone/prednisone ranging from 0.5 to 1.5 mg/kg/day. They are usually introduced in a dose of 1.0 mg/kg/day. This dose provides in most of patients rapid remission and ongoing control of the symptoms. If with this dose control of disease is not reached within 2 weeks, the dose can be increased up to 1.5 mg/kg/day. When disease control is reached, and that is time at which new lesions cease to form and established lesions begin to heal, dose of corticosteroids can slowly be tapered. Dose can be tapered in different ways, but usually is tapered by 25% reduction in bi-weekly steps, and when the dose of 20-30 mg prednisone/prednisolone is reached this tapering should be more slowly. If reappearance of less than three lesions occurs, dose should be increased to the last one. At relapse, dose of corticosteroids should be re-increased two steps back. If disease control is not reached with this dose, initial dose should be introduced. If oral corticosteroids are given alone, an immunosuppressant drug should be added. When oral corticosteroids are already combined with and immunosuppressant, change of first line immunosuppressant or introduction of second line therapy should be discussed when treatment fails. Morbidity and occasional mortality are still significant due to complications of, mostly corticosteroid therapy. Before and during prolonged corticosteroid therapy patients should be screened regularly to detect contraindications before starting therapy, and side effects during therapy. When patients are on the prolonged corticosteroid

therapy following should be done and introduced: osteoporosis baseline screening and prophylaxis, vitamin D and calcium supplementation, if needed topical and systemic antifungal, antiviral and antibiotic treatment and H₂ blockers or proton pump inhibitors for prevention of gastric/duodenal ulcers. Patients with pemphigus should be monitored closely. Clinical examination should be performed to clarify if disease is clinically controlled and if patient developed side effects related to the therapy.

Azathioprine is most often used adjuvant in the therapy of pemphigus. According to the literature as well as our own experience azathioprine is more effective compared to mycophenolate mofetil. It can be introduced in a dose of 1-3 mg/kg/day. Before starting the therapy thiopurine methyltransferase (TMPT) should be checked, and according the values of TMPT dose of the drug should be adapted. If TMPT is normal, dose 2.0 to 2.5 mg/kg/day can be used and in patients with reduced TPMT activity 1.0 mg/kg/day is introduced. Azathioprine is usually started with the dose of 50 mg/week to detect idiosyncratic reaction. If no reactions, dose can be raised in the second week to desired dose. Most common side effects of azathioprine are nausea, vomiting, myelosuppression, arthralgias and pancreatitis.

Mycophenolate mofetil is supposed to have better safety profile compared to azathioprine, but as previously mentioned azathioprine seems more effective. Mycophenolate mofetil (MMP) is introduced in a dose of 2 g/day. Most common side effects of MMP are nausea, vomiting, abdominal cramps and diarrhea.

Dapsone with its inflammatory action is in dermatology used in therapy of diseases with neutrophil dysfunction. In the pemphigus group dapsone is a drug of choice in the treatment of IgA pemphigus. Before introducing dapsone, deficit of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) should be excluded. Most common side effects of dapsone are haemolysis, anemia and methemoglobinemia. Side effects are dose related.

BULLOUS PEMPFIGOID – FIRST LINE THERAPY

Corticosteroids are first line therapy also in patients with pemphigoid. When introducing therapy in patients with pemphigoid, special emphasis should be given to the usually advanced age of the patients and potential comorbidities. In patients with bullous pemphigoid corticosteroids can be given orally or applied topically.

Topical corticosteroids are usually used in mild and moderate pemphigoid, but are also effective in severe forms of disease. If topical therapy is introduced, and this is today suggested as a first line treatment option, these should be high potent topical corticosteroids – i.e. clobetasole propionate in a dose

of 30-40 g/day in 2 applications over the entire body except the face. If the weight is lower than 45 kg, 20 g/day should be applied. This initial dose should be first reduced 15 days after disease control. Disease control in bullous pemphigoid is considered as a point at which new lesions and pruritic symptoms cease to form and established lesions begin to heal. After disease control is reached, following decreasing schedule of topical corticosteroids and care treatment is recommended: daily application during 1st month, every 2 days during 2nd month, 2 times per week during 3rd month and once a week starting at the 4th month. After 4 months of treatment therapy can be stopped or maintenance therapy can be performed once weekly next 9 months. Advantage of this treatment are less serious side effects but there is disadvantage – practical and economic difficulties related to continued nursing for long period of time as well as cost of the therapy. Topical corticosteroid therapy is effective and increased survival in patients with moderate and severe BP patients compared to oral prednisolone at 1 mg/kg/day.

A study was performed by Joly *et al* to compare two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid. Results showed that the mild regimen of topical corticosteroids 10-30 g/day with 4 months taper was equally effective. Patients treated with mild dose additionally decreased risk of death and life threatening adverse events compared with standard dosing.

The only option for treating patients with localized bullous pemphigoid are topical corticosteroids – clobetasol propionate 10-20 g/day. If control is not achieved dose should be increased up to 40 g/day. If **systemic corticosteroids** are introduced they should be given in a dose of 0.5 up to maximum 0.75 mg/kg/day. There is evidence that for severe bullous pemphigoid prednisolone in a dose of 1 mg/kg/day is effective but associated with higher mortality and increased side effects. That is the reason why this dose is not recommended as initial treatment. Tapering of dose should be started 15 days after disease control. Systemic corticosteroids should be tapered gradually with the aim to stop treatment or to maintain minimal therapy within 6 months from treatment initiation. If in 1-3 weeks disease is not controlled with the dose of 0.5 mg/kg/day, dose can be increased to 0.75 mg/kg/day together with increased dose of topical potent corticosteroids. Before introducing corticosteroid therapy in patients, initial serological tests should be performed as well as monitoring of potential side effects during the therapy

SUMMARY

After confirming diagnosis of pemphigus or bullous pemphigoid, first line therapy, with the goal to induce healing of the lesions on skin and/or mucous membranes, is introduced. In pemphigus, as a first line treatment, oral corticosteroids with azathioprine or mycophenolate mofetil as adjuvant therapy are used, and in bullous pemphi-

goid such as osteoporosis, diabetes mellitus, hypertension, cataracts, glaucoma, and systemic infections which can be life threatening specially in elderly.

If with corticosteroid therapy disease is not satisfactory controlled, following therapeutic options should be considered: tetracyclines (oxytetracycline 2 g/d or doxycycline 200 mg/day alone or with nicotinamide (up to 1500mg / day); azathioprine 1-3 mg/kg /day, mycophenolate mofetil (2 g/day), methotrexate (up to 15 mg / weekly or lower doses in combination with high potent topical corticosteroids) and dapsone.

Efficacy of treatment is monitored weekly until disease control. Disease activity as well as treatment related side effects should be checked. After disease control is achieved patients should be monitored monthly for next 3 months, and afterwards every 2 months.

CONCLUSION

Autoimmune bullous diseases are a group of rare diseases, what makes difficult to perform large randomized controlled trials. In these patients therapeutic approach should be individualized for each patient depending on the degree of severity, treatment response and degree of adverse effects induced by drugs. Careful monitoring and performing some preventive measures can help in minimizing associated adverse effects.

REFERENCES

1. Clay T, Pandya AG. Minimizing complications in autoimmune blistering diseases. *Derm Clin* 2011;29:577-83.
2. Culton D, Diaz I. Treatment of subepidermal immunobullous disease. *Clin Dermatol* 2012;30:95-102.
3. Frew J, Murrell DF. Corticosteroid use in autoimmune blistering diseases. *Derm Clin* 2011;29:535-44
4. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002;346:321-7.
5. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, et al. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: multicenter randomized study. *J Invest Dermatol* 2009;129:1681-7.
6. Kasperkiewicz M, Schmidt E, Zillikens D. Current therapy of the pemphigus group. *Clin Dermatol* 2012;30:84-94.
7. Kirtschig G, Middleton P, Bennett C, et al. Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database Syst Rev* 2010. CD002292.
8. Martin LK, Werth V, Villaneueva E, Segall J, Murrell DF. Interventions for pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Cochrane Database Syst Rev* 2009. CD006263.

goid first line therapy are oral or topical corticosteroids.

If these therapeutic options do not gain satisfactory results, drugs from the second line are introduced. It is very important to monitor these patients and perform some preventive measures to avoid possible side effects of the therapy.

Tweede stap in de behandeling van pemfigus en pemfigoïd

M.F. Jonkman

Dermatoloog, afdelingshoofd, Centrum voor Blaarziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen

*Correspondentieadres:
Prof. dr. Marcel F. Jonkman
E-mail: m.f.jonkman@umcg.nl*

EERSTE STAP IN DE BEHANDELING VAN PEMFIGUS

De hoeksteen voor de behandeling van pemfigus is nog steeds de systemische corticosteroiden. Het middel van eerste keuze is prednisolon 0,1-1,5 mg/kg/d. Pemphigus foliaceus heeft een lagere dosis nodig dan pemphigus vulgaris. Het systemisch corticosteroid dient gecombineerd te worden met een adjuvans indien er een verhoogd risico is op steroidgeïndiceerde morbiditeit, langdurige behandeling wordt verwacht (> 4 maanden) of als er dosisafhankelijkheid bestaat boven 10 mg/d. Er bestaan aanwijzingen dat het gebruik van adjuvans steroidsparend werkt of een steroidvrije remissie toelaat. Adjuvans van eerste keuze is azathioprine, mycofenolaat/mycofenolzuur en dapson.

TWEDE STAP IN DE BEHANDELING VAN PEMFIGUS

Indien met de combinatie prednisolon en adjuvans van eerste keuze geen ziektecontrole wordt bereikt of indien er een dosisafhankelijkheid blijft bestaan boven 10 mg/d prednisolon is een tweede stap in de behandeling geïndiceerd. In de tweede stap worden rituximab (anti-CD20, monoklonaal antilichaam [mAb]), intraveneuze immunoglobulines (IVIG) en immunoabsorptie toegepast.

BEHANDELING VAN GELOCALISEERD OF MILD BULLEUS PEMFIGOÏD

Er bestaat nog geen consensus wat onder milde bulleus pemfigoïd (BP) moet worden verstaan. Er zijn twee studies die mild definiëren als minder dan tien blaren per dag, terwijl met mild ook wel enkele inflammatoire niet-bulleuze lesies wordt verstaan. Behandeling van eerste keuze bij BP zijn klasse IV-topicale corticosteroiden aangebracht lesionaal bij de lokale vorm en over het gehele lichaam bij de

milde variant.¹ Deze therapie kan gecombineerd worden met azathioprine of met mycofenolaat/mycofenolzuur. Behandeling van BP zonder systemische steroiden is mogelijk met tetracyclines (oxytetracycline 2 g/d, doxycycline 200 mg/d) in combinatie met niacinamide/nicotinamide 1500 mg/d of met dapson (tot 1,5 mg/kg/d). Voor details voor de behandeling van eerste keuze wordt verwezen naar het artikel van prof. Marinovich in dit nummer (zie pagina 184).

BEHANDELING VAN UITGEBREID BULLEUS PEMFIGOÏD

Er is bewijs dat een hogere dosis corticosteroiden effectief kan zijn in BP, maar dit wordt geassocieerd met een hogere iatrogene mortaliteit en morbiditeit. Daarom wordt dit door de expertgroep niet meer geadviseerd als initiële therapie. Lagere dosis worden aanbevolen van 0,5 mg/kg/d prednisolon. Deze therapie kan worden gecombineerd met een adjuvans. Indien de initiële ziekteactiviteit niet vermindert bij deze lage dosis, dan kan de dosis worden verhoogd naar 0,75 mg/dag p.o. prednisolon of naar 40 g/d topicaal clobetasol.²

Bij onvoldoende effect van de bovenstaande therapie kunnen de volgende middelen worden toegepast: anti-CD20 mAb, IVIG, immunoabsorptie, cyclofosfamide en plasmaferese.

TWEDE STAP MIDDELEN BIJ AUTO-IMMUUN BLAARZIEKTEN

Rituximab en andere anti-CD20-antilichamen
Rituximab is een monoklonaal antilichaam tegen CD20-positieve B-cellen. De aanbevolen dosis bij auto-immuun bulleuze dermatose (AIBD) is 2 x 1000 mg met een tussenpoos van twee weken. Het gebruik van dit middel bij AIBD, met name pemfigus, is zeer effectief. Complete remissie treedt op bij gemiddeld 86% van de patiënten.³ Bij onvoldoende effect na een half jaar of bij exacerbatie (48% na 8-64 maanden) kan er met eenmalig 500 mg herhaald worden. Systemische corticosteroiden kunnen binnen 4 maanden zijn uitgesloten na aanvang van de behandeling met anti-CD20 mAb. Het is onbekend of adjuvans nut heeft bij rituximab.⁴ Over het gebruik van rituximab bij BP zijn alleen anecdotische rapporten bekend. Bij slijmvliespemfigoïd en epidermolysis bullosa acquisita zijn gunstige resultaten tot

Tabel 1. Pemfigus: therapeutische ladder.

Geïsoleerde lesies	
Intralesionale corticosteroiden (3) Klasse IV-topicale corticosteroiden, lesionaal (4)	
Eerste stap	Tweede stap
Eerste keus Orale corticosteroiden (1) + Azathioprine (2) Mycophenolaat (2) / mycofenolzuur (4)	Eerste keus Orale corticosteroiden (1) + Anti-CD20 mAb (3) Intraveneuze immunoglobulinen (1) Immunoabsorptie (2)
Tweede keus Dapsone (2)	Tweede keus Cyclofosfamide (2) Methotrexaat (3)

Niveau van bewijs: (1) Gerandomiseerde prospectieve multicenter studie (2) gerandomiseerde monocenter of retrospectieve multicenter studie (3) Case series; (4) Anecdootisch.

68% complete remissie gemeld in open studies.⁵ Bijwerkingen zijn infuusreacties, (late-onset) neutropenie, infecties (hepatitis B, hepatitis C, hiv, en de uiterst zeldzame activatie van het JC virus leidend tot progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), hartstoornissen, en longtoxiciteit. Rituximab is een chimeer anti-CD20 mAb van de eerste generatie. De tweede generatie anti-CD20 mAbs zoals ofatumumab zijn geheel gehumaniseerd en zullen de komende jaren voor dermatologische indicaties worden toegepast; de derde generatie anti-CD20 mAbs met een gemodificeerd Fc-deel met een verbeterde affiniteit voor de FcγRIII-receptor zijn in ontwikkeling.

Intraveneuze immunoglobulines

Gepooled humane immunoglobulines worden

intraveneus (IVIG) gegeven in een dosis van 2 g/kg/cyclus in 2-5 dagen per maand. Een enkelvoudige cyclus van 400 mg/kg/d immunoglobulines voor 5 dagen bleek in een Japanse prospectieve multicenter studie effectief en veilig voor patiënten met pemfigus die afhankelijk waren van systemische corticosteroiden.⁶

De infusen worden over enkele dagen verspreid om renale belasting, hoofdpijn en misselijkheid te vermijden. Aseptische meningitis is een zeldzame bijwerking van IVIG en men dient hier aan te denken als patiënten klagen over 'migraine'. Complete IgA-deficiëntie is een contra-indicatie voor IVIG behandeling. De anti-inflammatoire en immuunmodulerende werking van IVIG berust op minstens elf mechanismen via het Fab- en Fc-fragment van het IgG.⁷

Tabel 2. Bulleus pemfigoïd: therapeutische ladder.

Milde en/of gelokaliseerde ziekte	
Eerste keus Klasse IV-topicale corticosteroiden, lesionaal (1) gelokaliseerd: alleen op laesies mild: op gehele lichaam met uitsparing van het gelaat Nicotinamide + tetracycline (2)	
Tweede keus Dapsone, sulfonamides (3) Erythromycine, penicillines (4) Topicale immunomodulatoren (e.g. tacrolimus) (4)	
Uitgebreide/persisterende ziekte	
Eerste stap	Tweede stap
Eerste keus Klasse IV-topicale corticosteroiden hele lichaam (1) of Orale corticosteroiden (1) + Azathioprine (2) Mycophenolaat (2) / mycofenolzuur (4)	Eerste keus Anti-CD20 mAb, anti-IgE mAb (4) Intraveneuze immunoglobulinen (3)
Tweede keus Methotrexaat (3) Chlorambucil (3)	Tweede keus Cyclofosfamide (3) Immunoabsorptie (4) Plasmaferese (3)

Niveau van bewijs: (1) Gerandomiseerde prospectieve multicenter studie (2) gerandomiseerde monocenter of retrospectieve multicenter studie (3) Case series; (4) Anecdootisch.

Immunoadsorptie

Immuno-adsorptie is een geavanceerde vorm van plasmaferese met een geschakelde IgG affiniteitskolom waarmee pathogeen en niet pathogeen IgG wordt weggevangen uit de circulatie. De serum IgG-concentratie tegen desmogleïne 1 en 3 kan hiermee tot 80% gereduceerd worden. Het is niet mogelijk om specifiek pemfigus antilichamen weg te zuiveren. Immunoadsorptie wordt gecombineerd met systemische immunosuppressieve therapie. Deze behandeloptie is vooral in Duitsland in zwang. In het algemeen worden vier immunoadsorpties uitgevoerd op opeenvolgende dagen (2,5-voudige plasma volume/dag). De behandeling wordt maandelijks herhaald. Contraïndicaties zijn ernstige infecties, ernstige hartafwijkingen, overgevoeligheid voor componenten van de affiniteitskolom, gebruik van angiotensine convertend enzym inhibitoren, en verhoogde bloedingsneiging.

Cyclofosfamide, methotrexaat, dapsone

Cyclofosfamide is een potent adjuvans dat vooral bij slijmvliespemfigoïd wordt ingezet. Door de bijwerkingen (hemorragische cystitis, blaarcarcinoom en infertiliteit) heeft het beperkte inzetbaarheid. Methotrexaat is een belangrijk geherwaardeerd adjuvans dat in lage dosis (5 mg/d) een plaats heeft bij milde vormen van AIBD. Bij gebruik van methotrexaat bij ouderen dient men te waken voor aplastische anemie en agranulocytose die ook bij lagere dosis kan ontstaan. Dapsone heeft een plaats als adjuvans van eerste keus bij pemfigoïd en als tweede keus bij pemfigus. Het obligeert ontstaan van hemolyse boven 100 mg/dd is een beperking. Dapsone is eerstekeusgeneesmiddel bij IgA-gemedieerde AIBD.

BEËINDIGING VAN DE BEHANDELING

Het staken van de behandeling is primair gebaseerd op de klinische symptomen, maar kan ook worden

ondersteund door de waarden van de desmogleïne of BP180-NC16A-ELISA en/of de indirecte immunofluorescentie microscopie (IF). In sommige afdelingen wordt een negatieve directe IF-huidbiopsie als voorwaarde gesteld om de behandeling te staken. Systemische corticosteroiden kunnen worden gestopt in patiënten in complete remissie op minimale therapie (prednisolon of equivalent ≤ 10 mg/d). Adjuvans wordt meestal na 6-12 maanden na bereiken van complete remissie gestaakt.

LITERATUUR

1. Joly P, Roujeau J-C, Benichou J, et al. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. *J Invest Dermatol.* 2009 Jul 1;129:1681-7.
2. Borradori L, Bernard P. Pemphigoid group (bullous pemphigoid, cicatricial pemphigoid, epidermolysis bullosa acquisita). In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *London: Dermatology, Elsevier Science, 2006: p. 431-445.*
3. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med* 2007;357:545-52.
4. Hertl M, Zillikens D, Borradori L, et al. Recommendations for the use of rituximab (anti-CD20 antibody) in the treatment of autoimmune bullous skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:366-73.
5. Le Roux-Villet C, Prost-Squarcioni C, Alexandre M, et al. Rituximab for patients with refractory mucous membrane pemphigoid. *Arch Dermatol* 2011; 147:843-9.
6. Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, et al. Pemphigus Study Group. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:595-603.
7. Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Eng J Med.* 2012;367(21):2015-25.

SAMENVATTING

De behandeling van pemfigus die onvoldoende reageert op de standaardbehandeling omvat kostbare maar effectieve modaliteiten zoals rituximab (anti-CD20 monoklonaal antilichaam [mAb]), intraveneuze immunoglobulines en immunoadsorptie. Deze modaliteiten kunnen ook

bij bulleus pemfigoïd worden ingezet, maar hierbij is dat minder vaak nodig.

TREFWOORDEN

pemfigus – pemfigoïd – rituximab – immunoglobulinen

BESTUUR

101 recepten voor de dermatologische keuken

J.M. Mommers

Penningmeester NVDV bestuur

Laatst zag ik een patiënt op de poli met een uitgebreide herpes zoster in het gelaat, die in enkele dagen was komen opzetten en zich snel uitbreidde. De patiënt had veel pijn. Hij was bekend met een steroidresistent nefrotisch syndroom ten gevolge van glomerulaire pathologie waarvoor hij sinds kort ciclosporine gebruikte op voorschrift van de nefroloog. Het creatininegehalte en het ureumgehalte waren nog te hoog, maar dankzij de ciclosporine al aan het dalen. Gezien de uitgebreidheid van de herpes zoster, het gevaar van aantasting van het oog en het gebruik van een sterk immunosuppressivum, besloot ik krachtig te behandelen met valaciclovir per os, 3 dd 1000 mg gedurende tien dagen. Aangezien valaciclovir de nierfunctie kan beïnvloeden, zeker bij gelijktijdig gebruik van ciclosporine, overlegde ik met de nefroloog. De nefroloog was tevreden over de therapierespons van de ciclosporine op de nierfunctie, en had geen bezwaar tegen het starten van valaciclovir. Hij zou de patiënt de komende week nog terugzien en zou dan uiteraard ook de nierfunctie zorgvuldig monitoren. Aldus schreef ik mijn recept valaciclovir en vermeldde ik, geheel volgens de nieuwe regelen der kunst, de indicatie ('gordelroos'), het creatininegehalte en de ciclosporinespiegel op het recept. Nog geen uur later werd ik gebeld door de apotheker. Hij wees mij op het gevaar van nierfunctiestoornissen bij valaciclovirgebruik en met dit hoge creatininegehalte vond hij het onverantwoord om de valaciclovir uit te leveren. Mijn uitleg dat een en ander uitgebreid was overlegd met de behandelend nefroloog en dat krachtige antivirale therapie beslist geïndiceerd was, stelde de apotheker niet gerust. Pas na lang soebatten was de apotheker, onder protest, bereid de valaciclovir uit te leveren. De volgende dag kwam deze patiënt nog op mijn spoedspreekuur om te vragen of het toch echt wel veilig was om de valaciclovir te slikken. Hij had het gevoel gekregen dat ik op onzorgvuldige wijze gehandeld had!

Wat was er gebeurd als ik de indicatie, het creatininegehalte en de ciclosporinespiegel niet had vermeld op het recept? Dan was de kwaliteit van

zorg mijns inziens beslist niet in gevaar gekomen, had het mij een boel ergernis en overredingskracht gescheeld, en had de patiënt niet het gevoel gekregen met een onzorgvuldige dermatoloog van doen te hebben. Ik had dan echter wel onwettig gehandeld... Per 1 januari 2012 moeten artsen namelijk volgens een wijziging in de Geneesmiddelenwet een zestal soorten labwaarden (waaronder creatinine- en ciclosporinespiegels) aan de apotheker doorgeven en voor een veertigtal geneesmiddelen (waaronder valaciclovir) de reden van voorschrijven op het recept vermelden.

Diverse beroepsorganisaties, waaronder de Orde en de KNMG, hebben aansluitend daarop bezwaar gemaakt tegen deze regeling, omdat de in de regeling gekozen uitwisseling van gegevens klinisch niet altijd zinvol was en onvoldoende rekening hield met de uitvoerbaarheid. In de periode maart-november 2012 is in samenwerking met de KNMP in een 'bureauoverleg reden van voorschrijven' gewerkt aan een alternatief voorstel voor de regeling. Hierbij is regelmatig overleg geweest met VWS. Dit overleg is nog gaande. Het ziet er naar uit dat het vermelden van de labwaarden waarschijnlijk stapsgewijs zal worden ingevoerd. Het voorstel van de veldpartijen is hierbij te beginnen met vermelding van actuele informatie over afwijkende labwaarden die van invloed kunnen zijn op de medicatieverstrekking aan een patiënt. Dit geldt onder andere voor een afwijkende nierfunctie, zoals in deze casus. Voor de dermatoloog heeft dit vooralsnog niet zo veel consequenties, hoewel de casus illustreert dat ook wij hier toch weleens mee te maken kunnen krijgen. Bij het vermelden van de reden van voorschrijven ligt het anders: daar zullen we zeker veelvuldig mee te maken gaan krijgen.

De ministeriële regeling voorziet in een lijst van circa veertig geneesmiddelen waarbij een reden van voorschrijven door de arts op het recept vermeld dient te worden. Alle betrokken organisaties in het overleg 'reden van voorschrijven' zijn het erover eens dat het niet wenselijk is om een lijst van geneesmiddelen als uitgangspunt voor de regeling te nemen. In plaats daarvan stellen zij voor om te komen tot een set criteria voor geneesmiddelen op

basis waarvan bepaald wordt of de reden van voorschrijven op het recept vermeld moet worden.

Het moet vooral gaan om geneesmiddelen met meerdere (ten minste twee) indicaties en verschillende doseringen, met een relatief grote kans op over- en onderdosering, smalle therapeutische breedte en potentieel ernstige bijwerkingen. Men voorziet dat het tot stand komen van een gezamenlijk overeengekomen lijst van criteria en daarbij behorende stoffen nog wel enige tijd in beslag zal nemen. Het voorstel is om vooruitlopend hierop het criterium 'meerdere indicaties en smalle therapeutische breedte' en de daarbij behorende geneesmiddelen (in totaal negen) alvast te implementeren. Het betreft dan methotrexaat, colchicine, tacrolimus, fenytoïne, azathioprine, ciclosporine, lithiumcarbonaat, dapson en paromomycine. Zes van de negen geneesmiddelen worden ook in de dermatologie gebruikt (methotrexaat, colchicine, tacrolimus, azathioprine, ciclosporine en dapson). Bij het voorschrijven van deze medicijnen zou de dermatoloog dus de indicatie op het recept moeten vermelden. Al in 2009 heeft de NVDV naar aanleiding van enkele casus waarbij dodelijke slachtoffers waren gevallen ten gevolge van overdosering van methotrexaat, samen met apothekers gepleit voor een zorgvuldi-

gere prescriptie van methotrexaat (NTvG 25-7-2009 "Methotrexaat veilig, mits juist voorgeschreven").

Om die reden is in de richtlijn psoriasis 2011 de aanbeveling opgenomen om de recepten van methotrexaat zorgvuldig uit te schrijven, de indicatie te vermelden en de dosering van eenmaal per week duidelijk aan te geven.

Ondanks dat de genoemde wet al in werking getreden is en gepubliceerd is in de Staatscourant (nr. 22913 van 19 december 2011), lijkt de soep vooralsnog niet zo heet te worden gegeten als hij werd opgediend. Naar aanleiding van mijn casus heb ik geleerd dat ik niet roomser dan de paus hoeft te zijn en de nadere uitwerking van de wet af kan wachten. Maar het is wel evident dat van ons, dermatologen, in toenemende mate wordt verwacht dat we de indicatie van ten minste de zes genoemde middelen op het recept vermelden. Indien dat de kwaliteit van zorg verbetert, is dat zeker een goede ontwikkeling. Het is echter wel te hopen dat de werkgroep die de criteria voor prescriptie met betrekking tot labwaarden en indicatie nader vast gaat stellen zorgvuldig te werk gaat, zodat deze wet zijn doel niet voorbij schiet en we niet onnodig worden opgezadeld met irrealistische eisen ten aanzien van onze recepten. Het bestuur zal daarvoor beslist een vinger aan de pols houden.

OPROEP

Aan Nederlandse dermatologen die in het buitenland werkzaam zijn (geweest)

Voor een nieuwe rubriek in dit tijdschrift doen wij hierbij een oproep aan Nederlandse dermatologen die in het buitenland hebben gewerkt of daar nog steeds werkzaam zijn.

We zijn benieuwd naar de verschillen en overeenkomsten tussen de Nederlandse en buitenlandse praktijkvoering. Beschrijf in ongeveer 1500 woorden hoe een gemiddelde praktijkdag er in 'uw land' uitziet. Twee tot drie illustraties zijn ook van harte welkom.

U kunt uw inzending sturen naar peter.arnold@dchg.nl

